

RENATO TAMBARA FILHO

**ESTUDO DA EFICÁCIA DO ULTRA-SOM DOPPLER  
COLORIDO NO DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO  
AGUDA NO TRANSPLANTE RENAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Iseu de Santo Elias Affonso da Costa

CURITIBA

1994

*À minha mãe, Maria*  
*Ao meu pai, Renato (in memoriam)*  
*pelos ensinamentos e exemplos de vida.*

*À Elizabeth  
e à nossa filha Isabelle,  
estímulo e razão do meu esforço,  
com todo o meu amor.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Iseu do Santo Elias Affonso da Costa, pela inestimável ajuda na orientação desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Oswaldo Malafaia, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, pelo apoio e compreensão.

Ao Prof. Dr. Affonso Coelho, pela imprescindível ajuda no estudo da correlação histopatológica dos casos biopsiados e pelo esmero na confecção das fotomicrografias.

Ao Dr. Carlos Alberto Engelhorn, pela competência e pelo empenho na realização dos estudos com o Ultra-som Doppler Colorido.

Aos Drs. Helio Vida Cassi e José Rubens Carvalho e ao Prof. Dr. Sérgio Godoy Marks, pela realização das biopsias percutâneas e pelo incansável trabalho de acompanhamento dos pacientes.

Aos Profs. Drs. Milton C. Scaramuzza e Luiz Carlos de A. Rocha e aos Drs. Paulo H.M. Carmargo, Agenor Ferreira Silva Filho, Luiz Sergio Santos e Milton H. Kumagai, pela valiosa colaboração na realização dos transplantes renais.

Ao Dr. Mario Sugisawa, pelo trabalho na revisão e acompanhamento do estudo sonográfico bidimensional.

Ao Prof. Dr. Donard A. Bendhack, ex-Coordenador da Disciplina de Urologia da UFPR e demais colegas desta Disciplina, que tornaram possível a minha dedicação a esta investigação.

Aos Drs. Marcio Carvalho e Jorge Cardoso, pelo trabalho na coleta de dados e na avaliação pós-operatória dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Fernando Silveira Picheth, Diretor Clínico da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba e demais diretores desta Casa, pela pronta colaboração nesta atividade científica.

Ao Prof. Dr. José Gastão R. Carvalho, Coordenador da Disciplina de Nefrologia da UFPR e demais docentes e médicos desta Disciplina, pela colaboração nesta pesquisa.

Aos Profs. Drs. Pedro A. Gordan e Altair J. Mocelin, pelas valiosas sugestões sobre a metodologia científica empregada nesta pesquisa.

Ao Dr. Carlos Ravazzani pela elaboração computadorizada dos esquemas de apresentação deste trabalho.

Às bibliotecárias e aos funcionários da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela sempre solícita atenção.

À Ângela da Matta Silveira Martins, pela análise estatística.

À Antônia Schwinden, pela revisão do texto.

À Sandra Maria Ofenboeck, pela digitação e editoração deste trabalho.

Ao saudoso acadêmico bolsista Flavio Paulo Seidl, pela dedicação e entusiasmo decisivos no início desta pesquisa.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE QUADROS EM ANEXO .....</b>	<b>xvi</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xviii</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>5</b>
<b>2 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
2.1 PACIENTES.....	11
2.2 MÉTODOS.....	11
2.2.1 Transplantes que Evoluíram sem Complicações Clínicas:	
Definição e Tempo de Observação .....	12
2.2.2 Transplantes que Evoluíram com Suspeita Clínica de	
Rejeição Aguda: Definição e Tempo de Observação .....	12
2.2.3 Avaliação Clínica e Laboratorial.....	13
2.2.4 Avaliação pelo Eco Doppler Colorido (EDC) .....	14
2.2.5 Avaliação Histopatológica .....	18
2.2.6 Metodologia Estatística .....	20
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA .....	22
3.2 TRANSPLANTES SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS .....	23
3.2.1 Variação da Creatinina Plasmática no 1º, 3º, 5º e 8º	
Dias de Pós-Operatório .....	24
3.2.2 Avaliação pelo Eco Doppler Colorido.....	24

3.2.2.1 EDC referencial (2º dia) .....	24
3.2.2.2 EDC comparativo (14º dia).....	27
3.2.2.3 Comparação dos achados do EDC no 2º e no 14º dias de pós-operatório .....	28
3.3 TRANSPLANTES QUE EVOLUÍRAM COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO AGUDA .....	30
3.3.1 Variação da Creatinina Plasmática nos 1º, 3º e 5º Dias de Pós-Operatório ou do Valor Basal para o Valor no Momento da Biopsia.....	30
3.3.2 Alterações Clínicas Encontradas .....	32
3.3.3 Avaliação pelo Eco Doppler Colorido.....	32
3.3.3.1 EDC referencial .....	32
3.3.3.2 EDC realizado no momento da biopsia.....	34
3.3.4 Avaliação Histopatológica .....	37
3.4 COMPARAÇÃO DOS ACHADOS DO EDC NO GRUPO CONTROLE E NO GRUPO DE REJEIÇÃO .....	39
3.4.1 Mapeamento em Cores do Fluxo .....	39
3.4.2 Análise Qualitativa do Doppler.....	40
3.4.3 Análise Quantitativa do Doppler .....	41
3.5 DETERMINAÇÃO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDA- DE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO PARA REJEIÇÃO DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE DAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA .....	44
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
4.1 PACIENTES E IMUNOSSUPRESSÃO.....	48
4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL.....	49

4.2.1 Transplantes sem Complicações Clínicas .....	49
4.2.2 Transplantes que Evoluíram com Suspeita Clínica de Rejeição Aguda.....	49
4.3 AVALIAÇÃO PELO ECO DOPPLER COLORIDO .....	50
4.3.1 Mapeamento em Cores do Fluxo .....	50
4.3.2 Análise Qualitativa do Doppler.....	51
4.3.3 Análise Quantitativa do Doppler.....	53
4.3.3.1 Índices de resistência e de pulsatilidade .....	54
4.4 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE.....	56
4.5 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA .....	58
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>61</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>68</b>



## LISTA DE FIGURAS

1	MAPEAMENTO EM CORES DO FLUXO SANGÜÍNEO, VENDO-SE AS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTARES, INTERLOBARES E ARQUEADAS (CASO B5) .....	16
2	ANÁLISE QUALITATIVA DO DOPPLER E CURVAS DE FLUXO DAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA (CASO A13) .....	17
3A e B	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE CURVAS DE FLUXO DE IMPEDÂNCIA DISTAL BAIXA (A) E ALTA (B). OS VALORES DO PICO DA FREQUÊNCIA SISTÓLICA (PFS), DA FREQUÊNCIA DIASTÓLICA (FD) E DA FREQUÊNCIA MÉDIA (FM) SÃO USADOS PARA DEFINIR OS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR) E DE PULSATILIDADE (IP) .....	19
4	VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NO 1º, 3º, 5º E 8º DIAS, DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE SEM REJEIÇÃO CLÍNICA - GRUPO CONTROLE .....	25
5A	CURVAS DE FLUXO NAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA COM AS CARACTERÍSTICAS DO ACHADO 1 (CASO A4) .....	26

5B	CURVAS DE FLUXO NAS ARTÉRIAS SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA COM AS CARACTERÍSTICAS DO ACHADO 1, ARTÉRIA RENAL NÃO IDENTIFICADA (CASO A7).....	26
6A	CURVA DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 2º DIA (CASO A7).....	29
6B	CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 14º DIA (CASO A7).....	29
7	VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NO 1º, 3º E 5º DIAS, VALOR BASAL E VALOR NO MOMENTO DA BIÓPSIA, DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE COM SUSPEITA DE REJEIÇÃO CLÍNICA - GRUPO DE REJEIÇÃO.....	31
8	MAPEAMENTO EM CORES DO FLUXO EVIDENCIANDO DIMINUIÇÃO DIFUSA DA VASCULARIZAÇÃO.....	35
9A	CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 2º DIA, ANTES DE OCORRER A REJEIÇÃO (CASO B2) .....	36
9B	CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO MOMENTO DA REJEIÇÃO (CASO B2).....	36
10	INFILTRADO MONOMORFONUCLEAR INTERSTICIAL E TUBULAR (COLORAÇÃO PAS, AUMENTO DE 1.164 VEZES, CASO B2) .....	38
11	INFILTRADO MONOMORFONUCLEAR INTERSTICIAL, EDEMA E INFILTRADO INTIMAL (COLORAÇÃO HE, AUMENTO DE 1.164 VEZES, CASO B5).....	38

12A	CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 2º DIA (CASO A2 - GRUPO CONTROLE) .....	42
12B	CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO MOMENTO DA REJEIÇÃO (CASO B1 - GRUPO DE REJEIÇÃO) .....	42
13	ÍNDICES DE RESISTÊNCIA NAS ARTERIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA E VALORES LÍMITROFES, COMPARANDO O GRUPO CONTROLE E O GRUPO DE REJEIÇÃO .....	46
14	ÍNDICES DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA E VALORES LÍMITROFES, COMPARANDO O GRUPO CONTROLE E O GRUPO DE REJEIÇÃO .....	47

## LISTA DE QUADROS

1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E COM SUSPEITA DE REJEIÇÃO AGUDA (COMPROVADA E NÃO-COMPROVADA).....	23
2	VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NO GRUPO CONTROLE, EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA .....	24
3	ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS, NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO, DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA.....	27
4	ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS, NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO, DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA.....	28
5	RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO 2º DIA COM O 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO DO GRUPO CONTROLE, EM RELAÇÃO AOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS.....	30
6	VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NOS TRANSPLANTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA .....	32

7	ALTERAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE COM SUSPEITA DE REJEIÇÃO AGUDA.....	32
8	ÍNDICE DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS DOS PACIENTES DO GRUPO DE REJEIÇÃO ,NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO, EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA .....	33
9	ÍNDICE DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS DOS PACIENTES DO GRUPO DE REJEIÇÃO, NO MOMENTO DA BIOPSIA, EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA .....	37
10	RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPA- RAÇÃO DO GRUPO DE REJEIÇÃO NO 2º DIA, COM O GRUPO CONTROLE NO 2º E NO 14º DIAS DE PÓS- OPERATÓRIO EM RELAÇÃO AOS ÍNDICES DE RE- SISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS .....	41
11	RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPA- RAÇÃO DO GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA, COM OS GRUPOS DE REJEIÇÃO NO 2º DIA, CONTROLE NO 2º E 14º DIAS DE PÓS- OPERATÓRIO, EM RELAÇÃO AOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS.....	43
12	VALORES DO "CUTOFF" PARA OS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS.....	44

13	SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DOS ÍNDI- CES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE DAS ARTÉRIAS, DOS PACIENTES DO GRUPO DE RE- JEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA.....	45
----	---	----

## LISTA DE QUADROS EM ANEXO

1A	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES - CASUÍSTICA .....	62
2A	VARIAÇÃO DA CREATININA NOS DIFERENTES MOMENTOS, ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS, NO 2º E NO 14º DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO – GRUPO CONTROLE .....	63
A3	VARIAÇÃO DA CREATININA NOS DIFERENTES MOMENTOS, ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO AGUDA, NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO E NO MOMENTO DA BIOPSIA .....	64
A4	ESTATÍSTICA DESCRITIVA, POR PACIENTE, DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE, INDEPENDENTE DA ARTÉRIA, NO 2º E 14º DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO, DO GRUPO CONTROLE .....	65
A5	ESTATÍSTICA DESCRITIVA, POR PACIENTE, DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE, INDEPENDENTE DA ARTÉRIA, NO GRUPO DE REJEIÇÃO NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO E NO GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA .....	67

## RESUMO

Com o objetivo de avaliar a eficácia do Eco Doppler Colorido no diagnóstico da Rejeição Aguda, foram estudados 25 pacientes submetidos a transplante renal no Hospital da Santa Casa de Curitiba, entre julho de 1991 e agosto de 1993, divididos em dois grupos: o primeiro constituído por 13 transplantes que evoluíram sem complicações clínicas, denominado Grupo Controle; o 2º, denominado Grupo de Rejeição, foi constituído por 10 transplantes que tiveram confirmação histopatológica de Rejeição Aguda entre doze transplantes que evoluíram com alterações clínicas e laboratoriais suspeitas de Rejeição Aguda. Nos pacientes do Grupo Controle, as características qualitativas do Doppler foram uniformes e as artérias renal, segmentar, interlobar e arqueada apresentaram valores médios do Índice de Resistência inferiores a 0,652 e do Índice de Pulsatilidade inferiores a 1,440, tanto no 2º como no 14º dia de pós-operatório. Nos dez casos do Grupo de Rejeição, as características qualitativas do Doppler mostraram diminuição do fluxo diastólico de uma ou mais artérias no momento da Rejeição, e as artérias renal, segmentar, interlobar e arqueada apresentaram valores médios do Índice de Resistência superiores a 0,758 e do Índice de Pulsatilidade superiores a 1,635. Os dados levantados permitiram concluir que: a análise qualitativa do Doppler dos transplantes com Rejeição mostrou diminuição do fluxo diastólico de uma ou mais artérias em comparação aos transplantes sem complicações clínicas; os pacientes que evoluíram com Rejeição Aguda apresentaram aumento significativo dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade em relação aos pacientes que evoluíram sem complicações clínicas; o melhor parâmetro encontrado para o diagnóstico de Rejeição Aguda foi o Índice de Resistência da artéria interlobar, que ao valor limítrofe de 0,701 demonstrou sensibilidade de 80,0, especificidade de 84,62, valor preditivo positivo de 80,0 e valor preditivo negativo de 84,62.



## **ABSTRACT**

To evaluate the efficacy of the color Echo Doppler in diagnosing renal allograft acute rejection, 25 patients who had undergone kidney transplantation were studied at Hospital da Santa Casa de Curitiba, between July 1991 and August 1993. The patients were divided in two groups: the first, the control group, constituted by 13 patients with no clinical post-transplant complications; the second, the rejection group, constituted by 10 patients with acute rejection confirmed by histopathologic exam, out of 12 patients with clinical and laboratory post-transplant alterations suggesting acute rejection. In patients of the control group, the Doppler qualitative characteristics were uniform and the Resistivity Index's average values for the renal, segmental, interlobar and arcuate arteries were below 0.625; and the Pulsatility Index's average values for the same arteries were below 1.440 both on the 1st and on the 14th day post-transplant. For the 10 patients in the rejection group, the Doppler qualitative characteristics showed a decrease in the diastolic flow in one or more arteries at the moment of rejection and Resistivity Index's average values for the renal, segmental, interlobar and arcuate arteries were above 0.758 and the Pulsatility Index's average values for the same arteries were above 1.635. The data collected enabled us to conclude that: the quantitative analysis of the rejection patients' Doppler showed a decrease in the diastolic flow in one or more arteries compared to the patients with no clinical complications; the patients who had acute rejection had a significant increase of both the Index of Resistivity and the Index of Pulsatility compared to patients who had no clinical complications; the best parameter for diagnosing acute rejection was the Resistivity Index of the interlobar artery which, at the threshold value of 0.701 showed a sensitivity of 80.0; a specificity of 84.62; a positive predictive value of 80,0; and a negative predictive value of 84.62.

## INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado atualmente a melhor forma de tratamento da insuficiência renal crônica. Quando comparado à diálise, suas vantagens dizem respeito ao menor custo e à superior qualidade de vida oferecida pelo transplante, capaz de proporcionar ao paciente melhor reintegração profissional e social (SALVATIERRA et al. 1979; MORRIS e JONES, 1988; SIMMONS e ABRESS, 1988).

Com relação à sobrevida, a comparação entre diálise e transplante renal necessita de uma análise estatística multivariada. Embora alguns estudos tenham mostrado sobrevida semelhante entre pacientes em diálise e transplantados com rim de cadáver, a partir da década de 80, com a propagação do uso da ciclosporina como imunossupressor, verificou-se um aumento considerável na sobrevida dos enxertos, entre 10 e 30% para receptores de rim de cadáver e de doador vivo haploidêntico, situada atualmente entre 69 e 91% no primeiro ano (DICKERMAN et al., 1988; SESSO, 1990; OPELZ, 1992).

Apesar do grande desenvolvimento das provas imunológicas de seleção dos doadores, das técnicas cirúrgicas e dos agentes imunossupressores, a rejeição do rim transplantado continua sendo um grave problema e ainda é a principal causa dos insucessos imediatos ou tardios. Nos primeiros três meses, a rejeição pode acarretar a perda de até um quarto dos enxertos, dependendo do tipo de doador, número de transplantes e grau de sensibilização contra painel (IANHEZ et al., 1991).

Em 770 transplantes renais estudados entre 1968 e 1986 por WILSON et al. (1986), observou-se a perda de 40% dos enxertos em cinco anos, 75% das vezes, devido à rejeição.

Mediada predominantemente por mecanismos efetores imunológicos humorais, celulares ou combinados humorais-celulares e descrita clinicamente como hiperaguda, aguda e crônica, a rejeição em suas diversas formas é apontada como a principal responsável pela sobrevida de apenas 35% dos rins transplantados em dez anos (RATNER et al., 1991).

As manifestações clínicas e as alterações laboratoriais causadas pela rejeição variam de um paciente para outro e de um episódio de rejeição para o próximo. Variam ainda de acordo com o estado de imunidade do receptor antes do transplante, a existência de exposições prévias aos antígenos HLA tais como gestações múltiplas e transfusões sangüíneas, a compatibilidade genética entre doador e receptor e o esquema imunossupressor utilizado após o transplante, podendo-se encontrar desde uma pequena e assintomática redução da função renal até a anúria, hipertensão e coagulação intravascular disseminada (RAO, 1990).

A dosagem da creatinina sérica e a comparação dos seus valores dia após dia destacam-se entre os diversos exames complementares empregados para a detecção da rejeição, devendo-se ressaltar, entretanto, que a sua elevação pode ocorrer também em consequência de outras complicações clínicas, vasculares e urinárias (BURDICK e KITTUR, 1991).

O exame reconhecido como primordial para o diagnóstico da rejeição é a biopsia renal percutânea que, mesmo apresentando ótima efetividade na obtenção de material adequado, encerra alguma morbidade,

representada pela hematúria, capaz de requerer hospitalização em até 3% dos casos (WILCZEK, 1990).

Existe uma tendência a se procurar outros métodos acessíveis e não invasivos que forneçam subsídios confiáveis para a suposição diagnóstica da rejeição. Dentre as técnicas de imagem, o Eco Doppler Colorido mostra-se atraente por reunir informações ecográficas bidimensionais ao Doppler, com a facilidade da visualização do fluxo em cores. Diversos trabalhos demonstraram que a rejeição aguda cursa com aumento da resistência da microvasculatura renal, possível de detectar-se pelo Doppler ao serem analisadas as características das curvas de fluxo das artérias intra-renais (NORRIS e BARNES, 1984; RASMUSSEN e PEDERSEN, 1990).

A introdução de equipamentos modernos capazes de quantificar os sinais do Doppler através do computador possibilitou o cálculo imediato dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade da artéria renal e dos seus ramos, conferindo maior objetividade ao método e incentivando o seu emprego na monitorização pós-operatória dos transplantes renais, com resultados inicialmente promissores quanto ao seu valor no diagnóstico da Rejeição Aguda (NEEDLEMAN e KURTZ., 1987; HOLLENBECK et al., 1991).

Desta forma, reconhecidas a gravidade da rejeição aguda e a importância do seu diagnóstico, foi desenvolvido este estudo, cuja finalidade é a de avaliar a eficácia do Eco Doppler Colorido como método auxiliar na elucidação diagnóstica da rejeição ao rim transplantado, com os seguintes objetivos:

1. Determinar, a partir do mapeamento em cores do fluxo sanguíneo renal, as características qualitativas do Doppler e os valores dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade nas

artérias renal, segmentar, interlobar e arqueada nos rins transplantados de dois grupos de pacientes:

**Grupo A (Controle):** pacientes que evoluem sem complicações clínicas;

**Grupo B (Rejeição):** pacientes que evoluem com rejeição aguda comprovada histologicamente.

2. Verificar, quanto ao Grupo A (Controle), se existe variação significativa dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade das artérias no 2º dia em comparação com o 14º dia de pós-operatório.
3. Verificar, quanto ao Grupo B (Rejeição), se existe variação significativa dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade das artérias no 2º dia de pós-operatório em comparação ao grupo A (Controle).
4. Verificar, quanto ao Grupo B (Rejeição), se existe variação significativa dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade das artérias no 2º dia de pós-operatório em comparação aos dados obtidos no momento da rejeição.
5. Verificar, quanto ao Grupo B (Rejeição), se existe variação significativa dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade das artérias no momento da biopsia em comparação ao Grupo A (Controle).
6. Verificar qual das artérias analisadas apresenta melhor acurácia para o diagnóstico da rejeição aguda.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

Após as primeiras experiências de transplantes renais em cães realizadas, a partir de 1902 por ULLMAN e por CARREL, surgiram em 1923 os princípios da incompatibilidade biológica entre doador e receptor, com as descrições de WILLIAMSON a respeito das alterações histológicas encontradas nos rins de animais submetidos a autotransplantes, comparados a outros animais, submetidos a alotransplantes (CARREL, 1911; ULLMAN, 1914; WILLIAMSON, 1923).

A fisiopatologia da rejeição ficou melhor conhecida em 1943 com os estudos de MEDAWAR em Oxford, que acompanhou ao microscópio a evolução de auto e homotransplantes de pele em coelhos e percebeu que a rejeição ao órgão enxertado passa por fases, da latência ao processo inflamatório agudo associado à proliferação linfática e vascular, seguida pela fase de invasão maciça do tecido transplantado por linfócitos e monócitos, edema intenso e necrose dos elementos celulares (MEDAWAR, 1943).

A era do transplante renal clínico iniciou-se em 1950, nos Estados Unidos, com a procura da semelhança imunológica por LAWLER, que fez o primeiro transplante com rim de cadáver para um receptor do mesmo grupo sanguíneo. Teve seqüência na França em 1952, quando MICHON empregou pela primeira vez um doador vivo relacionado ao transplantar um rim de uma mulher para o seu filho, e culminou em 1954, quando MERRILL et al. fizeram em Boston o primeiro transplante renal bem-sucedido, sendo o doador e o receptor irmãos gêmeos univitelinos (LAWLER, 1950; MICHON et al., 1953; MERRILL et al., 1956).

O emprego do transplante renal para tratamento da insuficiência renal crônica difundiu-se rapidamente depois que TERASAKI deu início aos testes de tipagem de antígenos de histocompatibilidade HLA, de importância fundamental no processo de seleção de doadores, e ficou comprovada a relação da rejeição hiperaguda à preexistência de anticorpos humorais contra células do doador (TERASAKI, 1966; KISSMEYER-NIELSEN, 1966).

A difusão da prática do transplante renal trouxe à luz o problema da rejeição e proporcionou o desenvolvimento de técnicas para o seu diagnóstico.

KINCAID-SMITH (1967) enfatizou a utilidade da biopsia dos rins transplantados, demonstrando através das alterações histológicas encontradas em glomérulos, vasos e interstício que as reações da rejeição aguda iniciam-se no endotélio da microvasculatura renal.

O uso sistemático da biopsia percutânea no acompanhamento dos transplantes levou também a tentativas de se quantificar a intensidade da rejeição segundo critérios histológicos, que resultaram no Índice de Rejeição Aguda descrito por FINKELSTEIN (1976) e na classificação das rejeições em vasculares e túbulo-intersticiais, agudas e crônicas, de intensidade mínima, moderada, média e severa, adotada por MATAS (1983).

Na maioria das vezes, a agulha utilizada para a biopsia percutânea é a TRU-CUT, cujo diâmetro de 1,5mm pode causar trauma e sangramento consideráveis, razão pela qual vêm sendo desenvolvidas agulhas mais finas, de até 0,4mm de diâmetro, com a possibilidade de serem guiadas por ultra-som e acopladas a dispositivos disparadores de alta velocidade, capazes de fornecer material de boa qualidade, com risco mínimo de complicações (WAHLBERG et al., 1988; BELITSKY e GUPTA, 1990; ERTURK et al., 1991).

Mais recentemente, estudos comparativos de fragmentos submetidos igualmente a exame histológico corado pela hematoxilina-eosina e a exame com técnicas imuno-histoquímicas pela imunoperoxidase comprovaram que as células endoteliais dos capilares glomerulares e peritubulares são primariamente atingidos pela rejeição (BISHOP, 1989; BURKHARDT et al., 1990).

Uma importante contribuição ao diagnóstico da rejeição surgiu com a Biopsia Aspirativa com Agulha Fina, fundamentada inicialmente na medida da celularidade obtida por citometria de fluxo que se mostra aumentada na rejeição (EGIDI, 1990). O método evoluiu para estudos de citologia aspirativa mais precisos, que se baseiam na contagem dos componentes de inflamação, de alteração celular tubular e de vacuolização isométrica, relacionando se a presença de um maior percentual de eosinófilos teciduais com rejeições irreversíveis (HÄYRY et al., 1990).

Vários exames laboratoriais foram propostos com a finalidade de detectar-se a rejeição, como a dosagem por radioimunoensaio dos fibrinopeptídeos A e B urinários, aumentados na presença da rejeição aguda (KANO et al., 1987), a medida por cromatografia dos níveis urinários de IgM, precocemente elevados nas rejeições agudas (YAMADA et al., 1987), pesquisas da presença de linfócitos e células epiteliais no sedimento urinário e até a comparação dos níveis de interleucina 2 e receptores IL2 na urina e no sangue. Todos eles, pouco empregados por dificuldades técnicas de padronização e de acessibilidade (RAO, 1990).

Outras alternativas para o diagnóstico da rejeição tornaram-se possíveis com o desenvolvimento das técnicas de imagem, principalmente o ultra-som, amplamente empregado no acompanhamento do transplante renal para esclarecer as complicações cirúrgicas, urológicas e vasculares



(TAMBARA Fº, 1987; YOSHIMURA e OKA, 1990) e que passou a ser utilizado na detecção da rejeição a partir de 1979. HRICAK, et al. empregaram o ultra-som em estudo com cães e HILLMAN et al. acompanharam vinte e cinco pacientes transplantados, descrevendo os achados ecográficos da rejeição aguda e crônica, relacionados a alterações da textura cortical e da junção córtico-medular (HRICAK et al., 1979; HILLMAN et al., 1979).

Trabalhando com Ultra-som Doppler, ARIMA et al. verificaram que durante a rejeição ocorre uma diminuição do fluxo arterial renal e que o aumento da impedância a jusante reflete-se na forma da curva detectada pelo Doppler constituída por um componente diastólico diminuído em comparação ao componente sistólico (ARIMA et al., 1982).

RIGSBY et al. acompanharam com Eco Doppler e biopsia 24 pacientes transplantados observando na rejeição aguda uma diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo na diástole com um aumento da proporção entre o pico sistólico e a velocidade diastólica. Reconheceram, entretanto, a limitação do exame pela sua subjetividade (RIGSBY et al., 1986).

RIFKIN et al. avaliaram quantitativamente a resistência renovascular por meio da análise da velocidade do fluxo da artéria renal e de seus ramos, aplicando a fórmula de Pourcelot, em que se obtém o Índice de Resistência como resultado da diferença entre a freqüência do pico sistólico e a menor freqüência diastólica, dividida pela freqüência do pico sistólico

$$IR = \frac{\text{Freq. Pico Sist.} - \text{Freq. Menor Diast.}}{\text{Freq. Pico Sist.}}$$

Isto conferiu ao método a objetividade necessária, tendo sido encontrados Índices de Resistência menores que 0,70 como não significativos de rejeição, entre 0,70 e 0,79 como indeterminados e acima de 0,80 como indicativos de rejeição aguda (RIFKIN et al., 1987).

Em outra série, RIGSBY et al. investigaram 55 pacientes transplantados e quantificaram os sinais do Doppler nas artérias renal, segmentar, interlobar e arqueada aplicando o Índice de Pulsatilidade, obtido pelo valor resultante da diferença entre o pico da frequência sistólica e a frequência diastólica mínima, dividida pela frequência média.

$$IP = \frac{\text{Freq. Pico Sist.} - \text{Freq. Menor Diast.}}{\text{Freq. Média}}$$

Comparando os valores dos Índices obtidos com os achados histológicos, esses autores concluíram que a artéria segmentar foi a mais sensível; a rejeição vascular acusou maior alteração dos índices, e valores do IP superiores a 1,5 foram indicativos de rejeição aguda em até 79% dos casos, com especificidade de 90% (RIGSBY et al., 1987).

A partir de 1990 passou-se a associar o fluxo em cores ao Eco Doppler, o que facilitou a identificação da ramificação arterial do rim transplantado, e resultados diversos vêm sendo descritos, com citações sobre as limitações dos Índices de Resistência e Pulsatilidade para diferenciar causas de disfunção pós-transplante (RAJASEKER et al., 1991; SAARINEN, 1991) ou, pelo contrário, atribuindo grande valor aos índices pela possibilidade de identificar precocemente a rejeição (LEICHTMAN et al., 1989, EVANS et al., 1989; RASMUSSEN e PEDERSEN, 1990).

Dentre os outros métodos de imagem revisados, a Tomografia Computadorizada é considerada de baixa especificidade e alto risco de nefrotoxicidade, em função da necessidade de utilizar-se contraste (LETOURNEAU et al., 1987). As técnicas com Radioisótopos mostram resultados variáveis e pouco precisos na detecção da causa da disfunção renal pós-transplante (TISDALE et al., 1986) e mesmo a cintilografia com  $[^{99m}\text{Tc}]$  DTPA e estudos comparativos dos índices de perfusão total, cortical e medular podem trazer dúvidas e a necessidade de exames repetidos, devido ao risco de resultados falso positivos (ANAISE et al., 1986; NOTGHI et al., 1989). Finalmente, a Ressonância Magnética vem demonstrando no acompanhamento do transplante renal parâmetros magnéticos significativos de perda da diferenciação córtico-medular na vigência tanto de rejeição como de Necrose Tubular Aguda (TERRIER et al., 1985; Mc CREATH et al., 1988; HANNA et al., 1991).

## **2 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **2.1 PACIENTES**

Foram estudados 25 pacientes portadores de insuficiência renal crônica, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Curitiba, com a aprovação da Comissão de Ética Médica, no período compreendido entre 17 de julho de 1991 e 4 de agosto de 1993.

#### **Imunossupressão**

Esquemas de Imunossupressão Preventiva – Os esquemas de imunossupressão variaram de acordo com as características dos doadores. Nos casos de doadores vivos relacionados HLA idênticos, foram empregadas azatioprina e prednisona como manutenção e metilprednisolona per-operatória. Nos casos de doadores vivos relacionados haploidênticos e nos casos de doadores cadáveres, foram empregadas azatioprina, ciclosporina e prednisona como manutenção e metilprednisolona per-operatória.

Esquemas de Pulsoterapia – Procurou-se reverter a rejeição com o uso de metilprednisolona durante seis dias e quando não se obteve resposta a dois esquemas de pulsoterapia com metilprednisolona, indicou-se OKT3 por dez dias.

### **2.2 MÉTODOS**

De acordo com a evolução clínica apresentada, os transplantes estudados foram divididos em dois grupos: o primeiro compreendido

pelos pacientes que não apresentaram complicações clínicas e o segundo constituído por pacientes que evoluíram com suspeita clínica de rejeição aguda.

#### **2.2.1 Transplantes que Evoluíram sem Complicações Clínicas: definição e tempo de observação**

Foram caracterizados como sem complicações clínicas os pacientes que evoluíram sem alterações clínicas e laboratoriais, com decréscimo gradativo da creatinina plasmática, até sua estabilização em níveis normais no oitavo dia de pós-operatório ou antes. O período de observação iniciou-se no dia do transplante e encerrou-se no vigésimo dia, realizando-se EDC no 2º e no 14º dias de pós-operatório. Estes casos formaram o Grupo Controle.

#### **2.2.2 Transplantes que Evoluíram com Suspeita Clínica de Rejeição Aguda: definição e tempo de observação**

Foram caracterizados como suspeitos de apresentarem rejeição aguda os pacientes que evoluíram com as alterações clínicas e laboratoriais, sugestivas de rejeição, assim consideradas:

##### **Alterações Clínicas:**

- a) hipertermia definida por temperatura igual ou superior a 37°C;
- b) diminuição da diurese, considerando-se oligúria a diminuição do volume urinário para valores compreendidos entre 100 e 400 ml/24h e anúria o volume urinário menor que 100 ml/24h;
- c) dor localizada em fossa ilíaca, relacionada ao rim transplantado;

- d) aumento de volume à palpação do rim transplantado;
- e) edema localizado em fossa ilíaca ou generalizado;
- f) aumento súbito do peso corporal;
- g) hipertensão arterial.

#### **Alterações Laboratoriais:**

- a) elevação da creatinina plasmática superior em 30% ao valor normal alcançado após o transplante;
- b) ausência da diminuição esperada da creatininemia após o transplante.

O período de observação iniciou-se no dia do transplante ou no momento em que ocorreu a suspeita de rejeição aguda e encerrou-se na data da biopsia. Excluíram-se da análise estatística comparativa os casos em que a rejeição não se confirmou pelo exame histopatológico. Os demais casos constituíram o Grupo de Rejeição.

#### **2.3.3 Avaliação Clínica e Laboratorial**

##### **Exame Clínico**

A cargo de médicos especialistas em Nefrologia e Urologia, realizou-se exame clínico diariamente até o dia da alta hospitalar e duas vezes por semana até o término do período de observação.

##### **Exames Laboratoriais**

Para efeito de avaliação de função renal e como variáveis em complicações pós-operatórias, foram utilizadas as dosagens da creatinina e da ciclosporina.

**Creatinina Sérica:** esta dosagem foi efetuada diariamente até o décimo quinto dia de pós-operatório e duas vezes por semana até o término do período de observação.

**Valores normais:** 0,6 a 1,2 mg/dl.

**Método colorimétrico cinético de Jaffé.**

**Ciclosporina:** esta dosagem foi efetuada nos transplantes em que se utilizou a ciclosporina no esquema imunossupressor por ocasião do ajuste da dosagem e quando houve suspeita de nefrotoxicidade. Método: radioimunoensaio com anticorpo monoclonal e marcação com  $^{125}\text{I}$ .

#### 2.2.4 Avaliação pelo Eco Doppler Colorido (EDC)

##### **Indicações do EDC**

**Como Exame Referencial –** O EDC foi realizado no 2º dia de pós-operatório nos transplantes que evoluíram sem complicações clínicas e nos transplantes que evoluíram com suspeita de rejeição aguda depois do 2º dia de pós-operatório.

**Como Exame Comparativo –** O EDC foi realizado no 14º dia de pós-operatório nos transplantes que evoluíram sem complicações clínicas.

**Como Exame Investigativo dos Transplantes que Evoluíram com Suspeita Clínica de Rejeição Aguda –** O EDC foi realizado no momento em que se observou a existência de alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de rejeição aguda.

##### **Operador do EDC**

Todos os exames foram executados pelo mesmo médico, com formação em Cirurgia Vascular e treinamento para operação do EDC no Laboratório Vascular Não Invasivo do Saint Joseph Medical Center,

Burbank, Ca. As seqüências de ultra-som bidimensional foram revisadas por médico especialista em ultrassonografia.

### **Equipamento**

Utilizou-se aparelho de Eco Doppler com mapeamento em cores do fluxo marca Siemens, modelo Quantum 2000, com transdutor linear curvo combinado para imagem e Doppler, de 5 MHZ.

Todos os exames foram documentados através de gravação em aparelho de videocassete marca Panasonic SVHS e os exames mais expressivos foram fotografados em câmara Printer Sonny 5000.

### **Técnica**

Os pacientes foram examinados em decúbito dorsal, identificando-se previamente as artérias do parênquima renal pelo mapeamento em cores do fluxo, utilizando-se amostra de volume padronizada de 1,8 mm e observando-se as alterações de frequência (Hertz).

**Mapeamento em Cores do Fluxo Sangüíneo** – Avaliou-se a intensidade da luminosidade renal e a presença de fluxo colorido para a identificação e análise das artérias renal e suas ramificações (figura 1).

**Análise Qualitativa do Doppler** – A localização do cursor foi orientada pelas imagens sonográficas bidimensionais e pelo fluxo em cores, sendo motivo de análise as características das curvas de fluxo da artéria renal (AR) na região do hilo renal, uma das artérias segmentares (AS) na região do seio renal, uma das artérias interlobares (AI) na região das pirâmides e uma das artérias arqueadas (AA) na região da junção córtico-medular. Quando não foi possível a identificação de uma ou mais artérias, procurou-se analisar pelo menos uma artéria do parênquima com boa detecção pelo Doppler (figura 2).



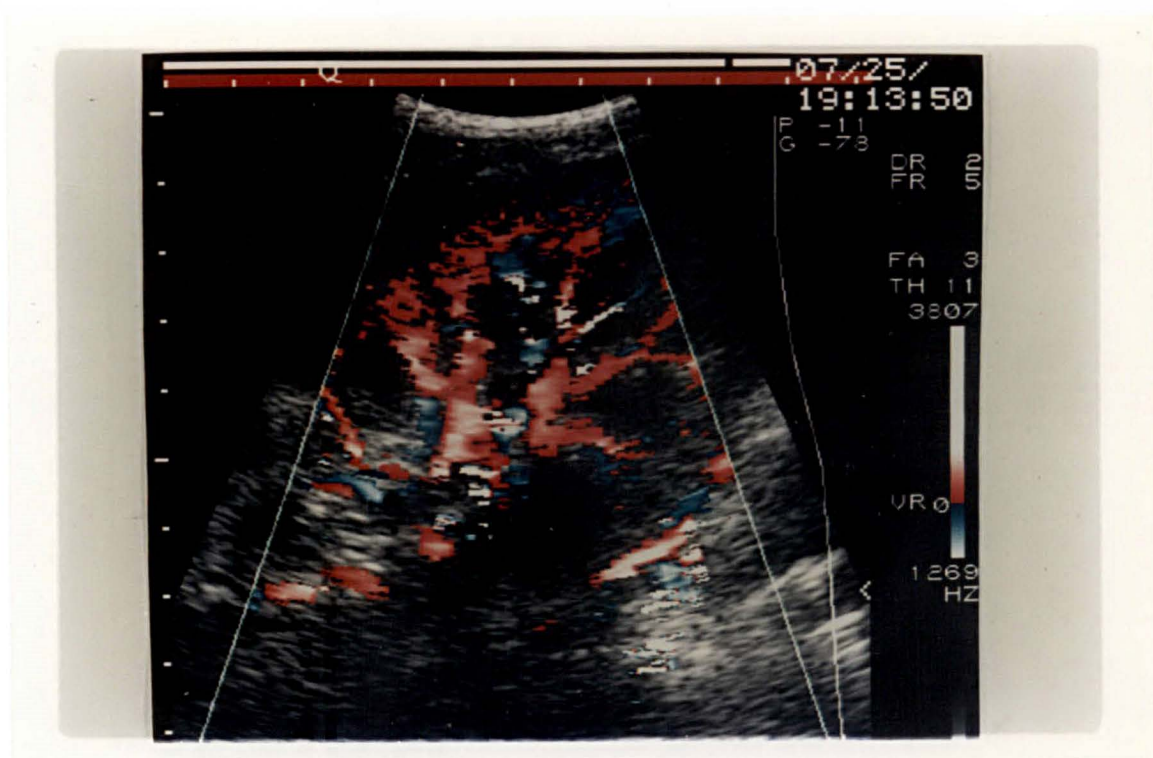


FIG.1 - MAPEAMENTO EM CORES DO FLUXO SANGÜÍNEO, VENDO-SE AS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTARES, INTERLOBARES E ARQUEADAS (CASO B5)

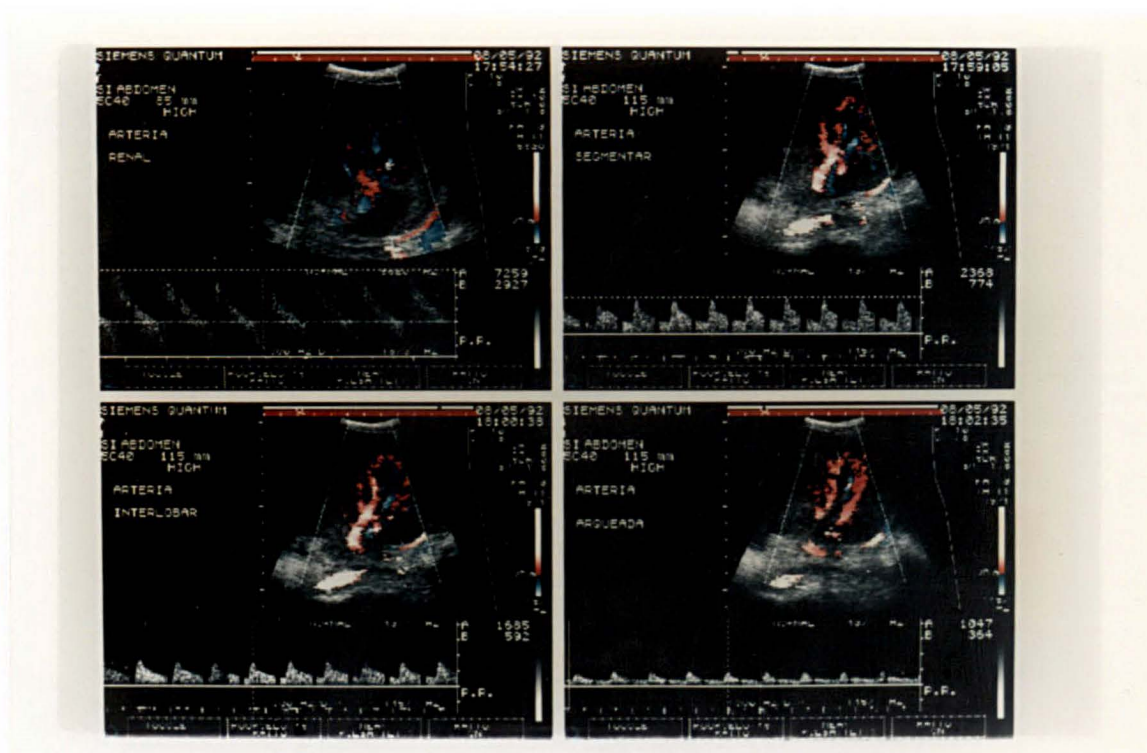


FIG.2 - ANÁLISE QUALITATIVA DO DOPPLER E CURVAS DE FLUXO DAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA (CASO A13)

Análise Quantitativa do Doppler e Cálculo dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade – Sempre que possível, detectou-se seqüencialmente as AR, AS, AI e AA, procurando-se nos casos de difícil identificação, pelo menos uma artéria do parênquima com boa detecção pelo Doppler.

Em cada uma das artérias, quantificou-se, com auxílio de computador, a variação da frequência do fluxo sanguíneo, calculando-se os seguintes valores:

- Pico da frequência sistólica (PFS);
- Frequência diastólica (FD);
- Frequência média (FM).

Com os valores de PFS, FD e FM encontrados, foram determinados para cada artéria avaliada o Índice de Resistência (IR) e o Índice de Pulsatilidade (IP), aplicando-se as seguintes fórmulas (figura 3).

$$\text{IR} = \frac{\text{PFS} - \text{FD}}{\text{PFS}} \qquad \text{IP} = \frac{\text{PFS} - \text{FD}}{\text{FM}}$$

#### 2.2.5 Avaliação Histopatológica

##### **Biopsia Renal**

Indicações – A biopsia renal foi indicada nos pacientes com alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de rejeição aguda e praticada em período de até 24 horas após a realização do EDC. Foram considerados critérios de exclusão os pacientes nos quais se encontrou dificuldade à delimitação palpatória do rim transplantado ou alterações da coagulação sanguínea.

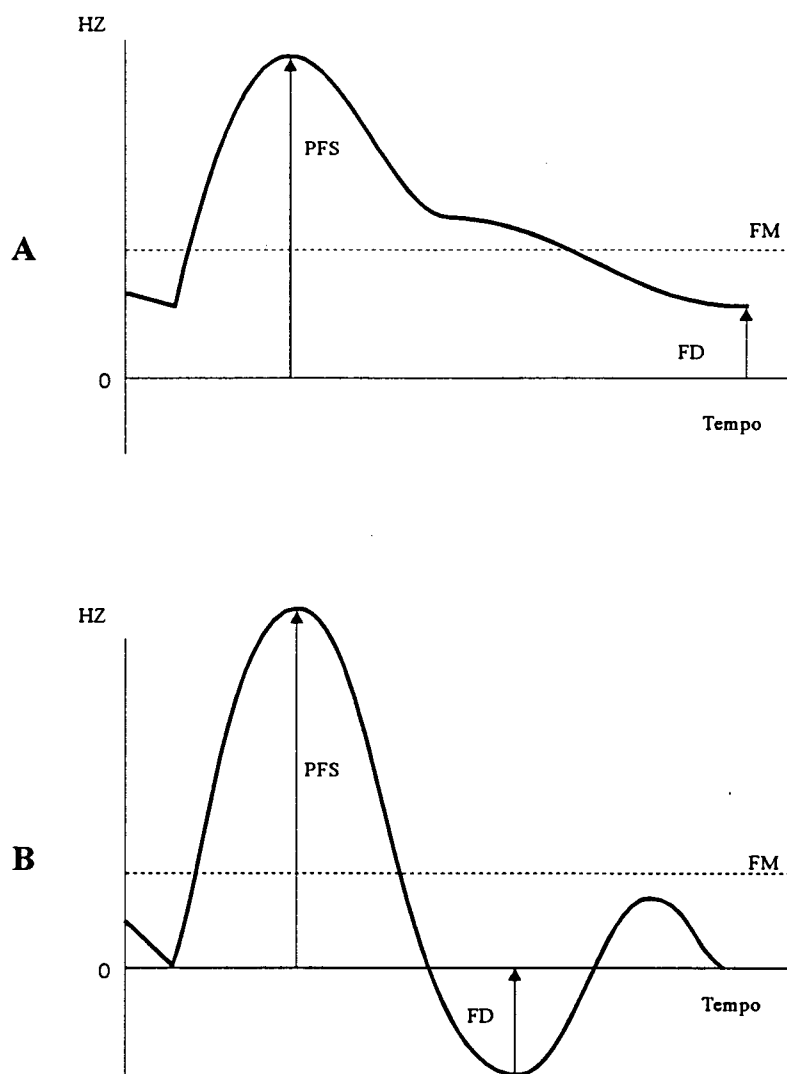


FIG 3 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE CURVAS DE FLUXO DE IMPEDÂNCIA BAIXA (A) E ALTA (B). OS VALORES DO PICO DA FREQUÊNCIA SISTÓLICA (PFS), DA FREQUÊNCIA DIASTÓLICA (FD) E DA FREQUÊNCIA MÉDIA (FM) SÃO USADOS PARA DEFINIR OS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR) E DE PULSATILIDADE (IP)

**Técnica** – Deu-se preferência ao acesso percutâneo, com anestesia local, tendo sido utilizada a agulha de Vim Silverman modificada por Franklin (BD), de diâmetro igual a 1,8 mm ou a agulha fina (Cook), de diâmetro igual a 1,2 mm, acoplada a um disparador de alta velocidade. A introdução da agulha foi orientada por manobras palpatórias e dirigida para o pólo superior ou outra região periférica de fácil acesso do rim, retirando-se pelo menos um fragmento de boa qualidade aparente em cada procedimento. O acesso cirúrgico foi realizado uma vez por indicação concomitante de revisão cirúrgica, retirando-se do pólo superior um fragmento com formato em cunha, de dimensões aproximadamente iguais a 15 x 10 x 5 mm.

### **Exame Anátomo-Patológico**

**Patologista** – Todos os exames foram executados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR e interpretados pelo mesmo patologista.

**Técnica** – Os espécimens obtidos por biopsia e as peças cirúrgicas foram fixados em solução de formalina a 10% e após a análise macroscópica foram processados por inclusão em parafina, com cortes histológicos de dois a três micrômetros (um), corados por hematoxilina – eosina e pelo PAS.

Em casos selecionados, foram realizadas fotomicrografias.

### **2.2.6 Metodologia Estatística**

Utilizou-se a análise descritiva dos dados, inicialmente através de tabelas, quadros e gráficos.

A análise estatística foi aplicada na comparação dos grupos aqui estudados (Controle – 2º dia e 14º dia, Rejeição – 2º dia e rejeição no momento da biopsia), tendo sido utilizados os testes: paramétricos de "t de Student" para amostras independentes e relacionadas e os não-paramétricos "Mann - Whitney" (amostras independentes) e "Wilcoxon" (amostras relacionadas).

O nível de significância (ou probabilidade de significância) mínimo adotado foi de 5%. Os testes de "Mann-Whitney" e "Wilcoxon" fornecem a probabilidade exata (FLETCHER et al., 1991; SACKETT et al., 1991).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA

A casuística estudada compreendeu 19 (76,0%) pacientes do sexo masculino e 06 (24,0%) do sexo feminino, com idade variando entre 09 e 53 anos sendo a média  $32,8 \pm 11,5$  anos.

Os rins transplantados foram provenientes de doador vivo relacionado HLA idêntico em 04 (16,0%) casos, haploidentico em 12 (48,0%) casos e de doador cadáver, sem tipagem HLA e com prova cruzada negativa, em 09 (36,0%) casos.

O tempo de diálise pré-transplante variou de 03 meses a 03 anos (valor mediano de 12 meses) e a forma de tratamento foi a hemodiálise em 22 (88,0%) pacientes e a diálise peritoneal em 03 (12,0%).

As doenças básicas que levaram à insuficiência renal foram: Glomerulonefrite Crônica em 14 (56,0%), Nefrosclerose em 03 (12,0%), Hipertensão Arterial Maligna em 01 (4,0%) e indeterminada em 07 (28,0%).

Dos vinte e cinco transplantes estudados, 13 (52,0%) foram considerados sem complicações clínicas e 12 (48,0%) apresentaram alterações clínicas e laboratoriais suspeitas de Rejeição Aguda (quadro 1).

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO AGUDA (COMPROVADA E NÃO COMPROVADA)

CARACTERÍSTICAS GERAIS	SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS (N = 13)		SUSPEITA DE REJEIÇÃO AGUDA				CASUÍSTICA (N = 25)	
			Comprovada (N = 10)		Não Comprovada (N = 2)			
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
<b>Sexo</b>								
. Masculino	12	92,3	05	50,0	02	100,0	19	76,0
. Feminino	01	7,7	05	50,0	-	-	06	24,0
<b>Idade</b>								
. Média	33,8	-	33,0	-	25,5	-	32,8	-
. Desvio Padrão	12,1	-	11,6	-	7,8	-	11,5	-
. Mínima	18	-	09	-	20	-	09	-
. Máxima	53	-	49	-	31	-	53	-
<b>Doença</b>								
. Glomerulonefrite Crônica	06	46,1	07	70,0	01	50,0	14	56,0
. Nefrosclerose	02	15,4	-	-	01	50,0	03	12,0
. Hipertensão Arterial Maligna	-	-	01	10,0	-	-	01	4,0
. Indeterminada	05	38,5	02	20,0	-	-	07	28,0
<b>Tempo da Diálise (m)</b>								
. Média	14,5	-	20,3	-	18,5	-	17,1	-
. Desvio Padrão	10,8	-	14,2	-	7,8	-	12,0	-
. Mínima	03	-	05	-	13	-	03	-
. Máxima	36	-	36	-	24	-	36	-
. Mediana (Me)	12	-	16,5	-	-	-	12	-
<b>Doador</b>								
. Haplo-Idêntico	07	53,8	04	40,0	01	50,0	12	48,0
. Idêntico	02	15,4	02	20,0	-	-	04	16,0
. Cadáver	04	30,8	04	40,0	01	50,0	09	36,0
<b>Forma de Tratamento</b>								
. Hemodiálise	12	92,3	09	90,0	01	50,0	22	88,0
. Diálise Peritoneal	01	7,7	01	10,0	01	50,0	03	12,0

### 3.2 TRANSPLANTES SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Evoluíram sem complicações clínicas os transplantes listados de A1 a A13 no Anexo 1.



### 3.2.1 Variação da Creatinina Plasmática no 1º, 3º, 5º e 8º Dias de Pós-Operatório

QUADRO 2 - VALOR DA CREATININA PLASMÁTICA NO GRUPO CONTROLE, EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA

CREATININA PLASMÁTICA	NÚMERO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA (Me)
Grupo Controle						
• 1º dia	13	6,244	2,622	2,51	9,70	6,40
• 3º dia	13	3,162	1,782	1,00	7,00	2,80
• 5º dia	13	1,675	0,501	0,70	2,50	1,70
• 8º dia	13	1,277	0,306	0,70	2,00	1,20

Os valores correspondentes à variação da creatinina por caso estão descritos no Anexo 2 e esquematizados na figura 4.

### 3.2.2 Avaliação pelo Eco Doppler Colorido

#### 3.2.2.1 EDC referencial (2º dia)

#### Mapeamento em Cores do Fluxo

Fluxos visíveis nas:

- a) AR, AS, AI e AA: 7 casos (53,8%);
- b) AS, AI e AA: 6 casos (46,2%).

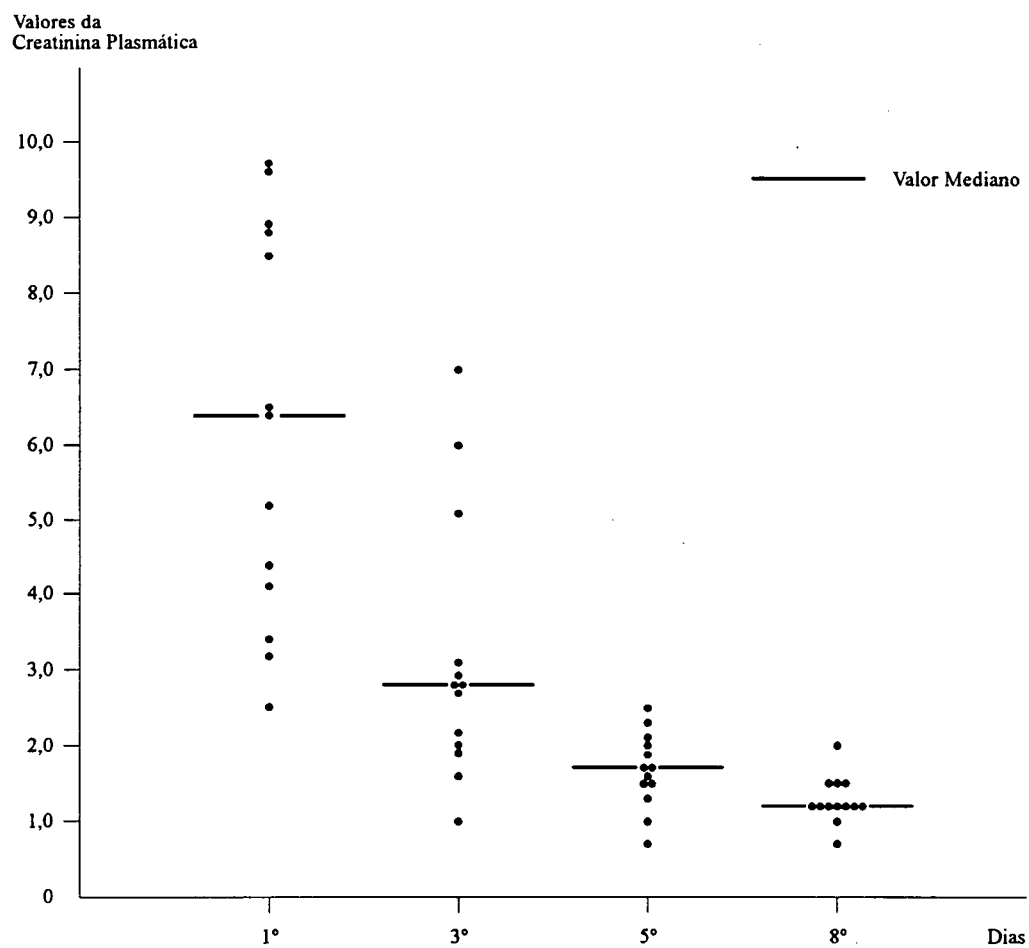
#### Análise Qualitativa do Doppler

Achado 1: Curvas de fluxo de alta frequência sistólica seguidas por diminuição gradual e mantendo-se contínuas durante a diástole:

- a) AR e AS: 7 casos (53,8%);
- b) AS: 6 casos (46,2%).

Curvas de fluxo de frequência sistólica menor que AR e AS e fluxo diastólico contínuo:

- a) AI e AA: 13 casos (100%) (figuras 5A e 5B).



FONTE: Anexo 2, Quadro 2.

FIG 4 - VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NO 1°, 3°, 5° E 8° DIAS, DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE

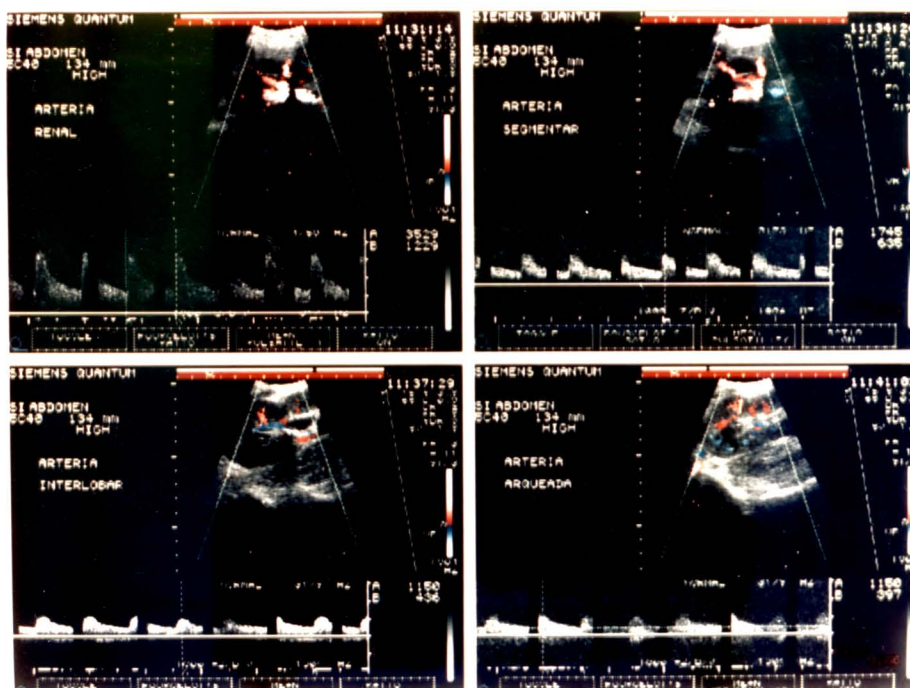


FIG.5A- CURVAS DE FLUXO NAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA COM AS CARACTERÍSTICAS DO ACHADO 1 (CASO A4)

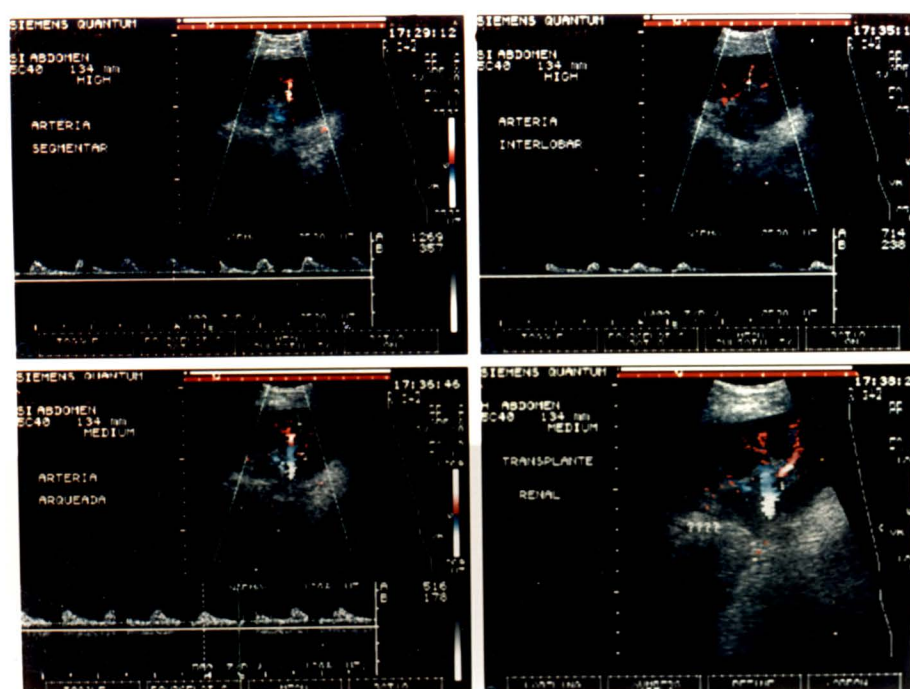


FIG.5B - CURVAS DE FLUXO NAS ARTÉRIAS SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA COM AS CARACTERÍSTICAS DO ACHADO 1, ARTÉRIA RENAL NÃO IDENTIFICADA (CASO A7)

## Análise Quantitativa do Doppler e Valores dos IR e IP Encontrados

QUADRO 3 - ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS, NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO, DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA

ÍNDICE E ARTÉRIA	2º DIA PÓS-OPERATÓRIO					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (Me)
<b>Índice de Resistência (IR)</b>						
• Renal (AR)	07	0,604	0,076	0,53	0,74	-
• Segmentar (AS)	13	0,640	0,077	0,55	0,81	-
• Interlobar (AI)	13	0,643	0,082	0,52	0,83	-
• Arqueada (AA)	13	0,646	0,062	0,55	0,75	-
<b>Índice de Pulsatilidade (IP)</b>						
• Renal (AR)	07	1,249	0,663	0,71	2,61	0,96
• Segmentar (AS)	13	1,175	0,405	0,62	2,03	1,14
• Interlobar (AI)	13	1,113	0,271	0,62	1,67	1,06
• Arqueada (AA)	13	1,440	0,638	0,63	2,84	1,16

Os valores correspondentes aos IR e IP por caso estão no Anexo 2 (figura 6A).

### 3.2.2.2 ECD comparativo (14º dia)

#### Mapeamento em Cores do Fluxo

Fluxos visíveis nas:

- a) AR, AS, AI e AA: 10 casos (76,9%);
- b) AS, AI e AA: 3 casos (23,1%).

#### Análise Qualitativa do Doppler

Achado 1: Curvas de fluxo de alta frequência sistólica seguidas por diminuição gradual e mantendo-se contínuas durante a diástole:

- a) AR e AS: 10 casos (76,9%);
- b) AS: 3 casos (23,1%).

Curvas de fluxo de frequência sistólica menor que AR e AS e fluxo diastólico contínuo:

- a) AI e AA: 13 casos (100%).

## Análise Quantitativa do Doppler e Valores dos IR e IP Encontrados

QUADRO 4 - ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS NO 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA

ÍNDICE E ARTÉRIA	14º DIA PÓS-OPERATÓRIO					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (Me)
<b>Índice de Resistência (IR)</b>						
• Renal (AR)	10	0,615	0,079	0,45	0,70	-
• Segmentar (AS)	13	0,652	0,074	0,55	0,81	-
• Interlobar (AI)	13	0,623	0,067	0,51	0,78	-
• Arqueada (AA)	13	0,632	0,063	0,52	0,78	-
<b>Índice de Pulsatilidade (IP)</b>						
• Renal (AR)	10	1,146	0,334	0,81	1,90	1,08
• Segmentar (AS)	13	1,210	0,405	0,62	2,03	1,15
• Interlobar (AI)	13	1,249	0,678	0,57	3,27	1,01
• Arqueada (AA)	13	1,395	0,703	0,77	3,27	1,20

Os valores correspondentes aos IR e IP por caso estão no Anexo 2 (figura 6B).

Os valores dos IR e dos IP obtidos pelas médias das artérias analisadas por caso no 2º e no 14º dias encontram-se no Anexo 4.

### 3.2.2.3 Comparação dos achados do EDC no 2º e no 14º dias de pós-operatório

#### Mapeamento em Cores do Fluxo

Não se observou modificação do fluxo colorido e a AR foi visível em 3 casos a mais no 14º dia.

#### Análise Qualitativa do Doppler

Não houve alteração das características das curvas de fluxo das AR, AS, AI e AA entre o 2º e o 14º dias.

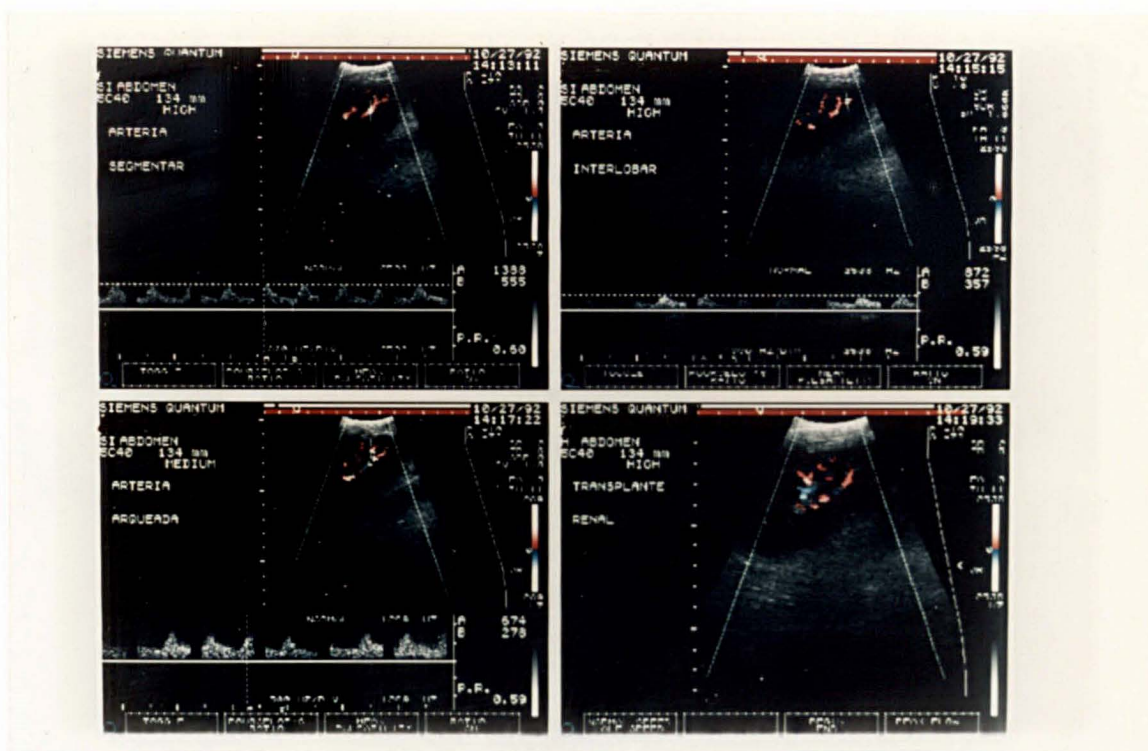


FIG.6A- CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 2º DIA (CASO A7)

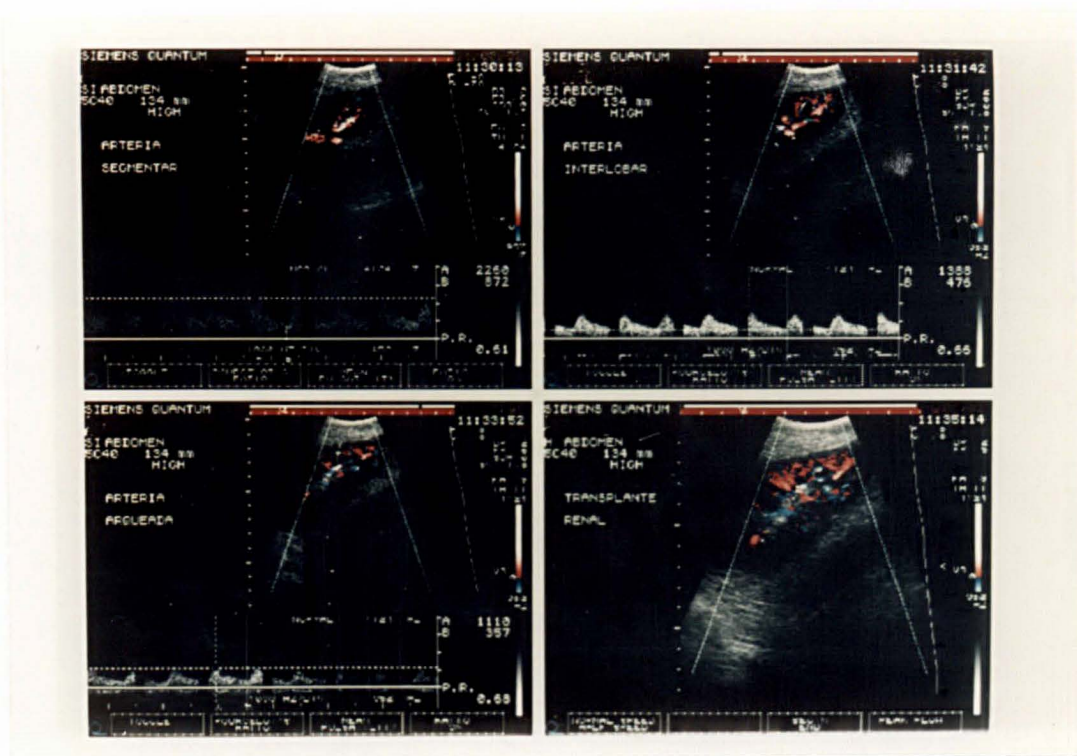


FIG. 6B - CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 14º DIA (CASO A7)

## Análise Quantitativa do Doppler

QUADRO 5 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO 2º DIA COM O 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO, DO GRUPO CONTROLE, EM RELAÇÃO AOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE

ÍNDICE E ARTÉRIA	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
<b>Índice de Resistência (IR)</b>				
• Renal (AR)	-1,325	Wilcoxon	p=0,1836	NS
• Segmentar (AS)	-0,417	t de Student	2,26 (0,05)	NS
• Interlobar (AI)	0,680	t de Student	2,26 (0,05)	NS
• Arqueada (AA)	0,597	t de Student	2,26 (0,05)	NS
<b>Índice de Pulsatilidade (IP)</b>				
• Renal (AR)	-1,172	Wilcoxon	p=0,2420	NS
• Segmentar (AS)	0,314	Wilcoxon	p=0,7566	NS
• Interlobar (AI)	0,314	Wilcoxon	p=0,7566	NS
• Arqueada (AA)	0,235	Wilcoxon	p=0,8104	NS

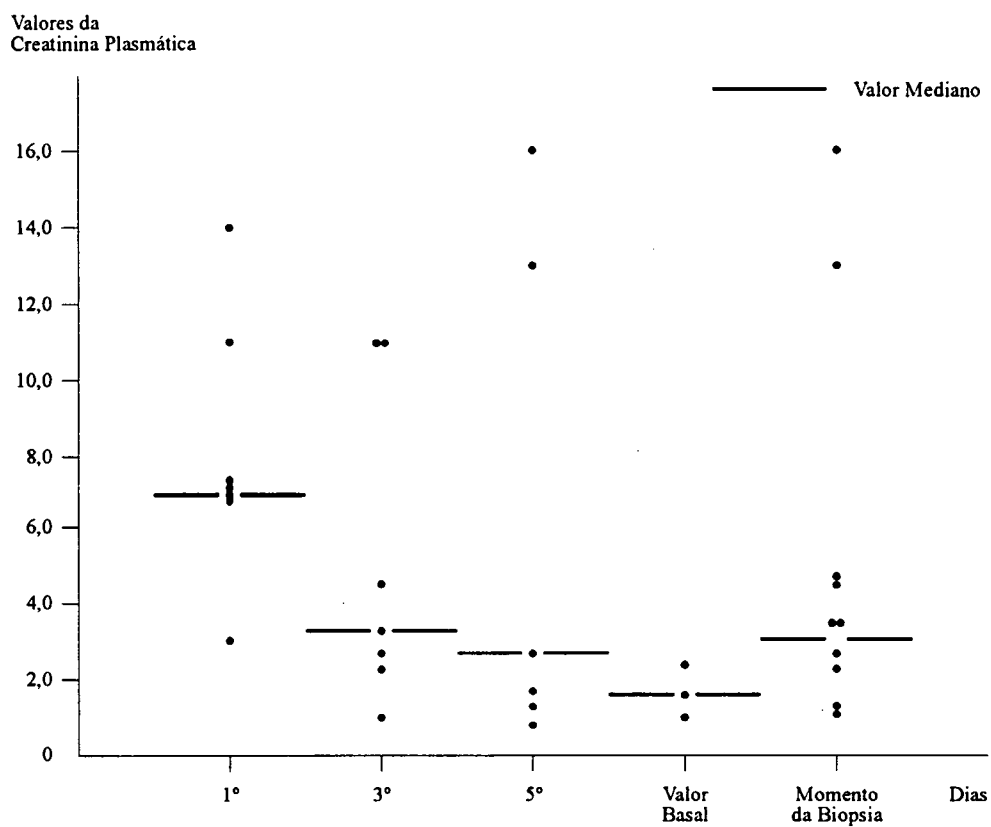
Na comparação dos dados do 2º dia com o 14º dia, verificou-se que tanto o Índice de Resistência (IR) quanto o Índice de Pulsatilidade (IP) não apresentaram diferença significativa em relação às diferentes artérias.

### 3.3 TRANSPLANTES QUE EVOLUÍRAM COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO AGUDA

Evoluíram com suspeita clínica de Rejeição Aguda os transplantes listados de B1 a B12 no Anexo 1.

#### 3.3.1 Variação da Creatinina Plasmática nos 1º, 3º e 5º dias de Pós-Operatório ou do Valor Basal para o Valor no Momento da Biopsia

Os valores correspondentes à variação da creatinina por caso estão descritos no Anexo 3 e esquematizados na figura 7.



FONTE: Anexo 3, Quadro 6.

FIG 7 - VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NO 1º, 3º E 5º DIAS, VALOR BASAL E VALOR NO MOMENTO DA BIOPSIA, DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE COM SUSPEITA DE REJEIÇÃO CLÍNICA - GRUPO DE REJEIÇÃO



QUADRO 6 - VALORES DA CREATININA PLASMÁTICA NOS TRANSPLANTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA

CREATININA PLASMÁTICA	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (Me)
Grupo de Rejeição						
• 1º dia	09	7,150	3,667	2,00	14,00	7,00
• 3º dia	09	4,486	3,892	0,70	11,00	3,30
• 5º dia	08	4,938	6,001	0,80	16,00	2,80
• Valor Basal	03	1,667	0,702	1,00	2,40	1,60
• Momento da Biópsia	12	4,717	4,767	1,10	16,00	3,20
• Momento da Biópsia	<sup>(1)</sup> 10	5,080	5,178	1,10	16,00	3,20

<sup>1</sup> Número de Pacientes com Rejeição Aguda

### 3.3.2 Alterações Clínicas Encontradas

QUADRO 7 - ALTERAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS NOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO AGUDA

ALTERAÇÕES CLÍNICAS	PACIENTES	PERCENTUAL*
Hipertemia Superior a 37°C	05	41,7
Diminuição da Diurese	06	50,0
Dor Localizada em Fossa Iliaca	06	50,0
Aumento do Volume do Rim	04	33,0
Edema Localizado em Fossa Iliaca	01	8,3
Aumento Súbito do Peso Corporal	06	50,0
Hipertensão Arterial	07	58,3

\* Percentual calculado em razão do número total de pacientes com suspeita clínica de rejeição (12).

### 3.3.3 Avaliação pelo Eco Doppler Colorido

#### 3.3.3.1 EDC referencial

Seis pacientes submeteram-se ao EDC no 2º dia de pós-operatório, antes da ocorrência das alterações clínicas e laboratoriais suspeitas de Rejeição Aguda, dos quais quatro apresentaram confirmação histopatológica de rejeição.

#### Mapeamento em Cores do Fluxo

Fluxo visível nas artérias:

a) AR, AS, AI e AA: 5 (83,3%) casos;

b) AS, AI e AA: 6 (100%) casos.

### **Análise Qualitativa do Doppler**

Achado 1: Curvas de fluxo de alta frequência sistólica seguidas por diminuição gradual e mantendo-se contínuas durante a diástole:

a) AR e AS: 5 (83,3%) casos;

b) AS: 6 (100%) casos.

Curvas de fluxo de frequência sistólica menor que AR e AS e fluxo diastólico contínuo:

a) AI e AA: 6 (100%) casos.

### **Análise Quantitativa do Doppler e Valores dos IR e IP Encontrados**

Os dois casos em que não houve confirmação histopatológica de Rejeição não foram incluídos na estatística descritiva, correspondendo aos casos B7 e B8 do Anexo 3.

Os valores dos IR e IP por caso estão no Anexo 3.

QUADRO 8 - ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS, DOS PACIENTES DO GRUPO DE REJEIÇÃO, NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO, EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA

ÍNDICE E ARTÉRIA	GRUPO DE REJEIÇÃO - 2º DIA					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (Me)
<b>Índice de Resistência (IR)</b>						
• Renal (AR)	03	0,590	0,020	0,57	0,61	-
• Segmentar (AS)	04	0,615	0,092	0,50	0,72	-
• Interlobar (AI)	04	0,555	0,092	0,44	0,66	-
• Arqueada (AA)	04	0,560	0,070	0,50	0,66	-
<b>Índice de Pulsatilidade (IP)</b>						
• Renal (AR)	03	0,977	0,059	0,91	1,02	1,00
• Segmentar (AS)	04	1,790	1,361	0,54	3,66	1,48
• Interlobar (AI)	04	1,340	0,636	0,94	2,28	1,07
• Arqueada (AA)	04	1,678	1,260	0,77	3,51	1,22

Os valores dos IR e IP obtidos pelas médias das artérias analisadas por caso encontram-se no Anexo 5.

### 3.3.3.2 EDC realizado no momento da biopsia

Doze pacientes submeteram-se ao EDC e à biopsia no momento da suspeita clínica de Rejeição, dos quais dez apresentaram confirmação histopatológica de Rejeição Aguda.

#### **Mapeamento em Cores do Fluxo**

Fluxo colorido visível nas artérias:

- a) AR, AS, AI e AA: 4 casos

Fluxo em cores com evidenciação de diminuição difusa da vascularização: 7 casos de Rejeição (70,0%).

Artérias não visualizadas:

- a) AR: 1 caso de rejeição;
- b) AR, AS e AA: 1 caso de rejeição (figura. 8).

#### **Análise Qualitativa do Doppler**

Achado 1: Curvas de fluxo de alta frequência sistólica seguidas por diminuição gradual e mantendo-se contínuas durante a diástole:

- a) AR e AS: 2 casos sem rejeição.

Curvas de fluxo de frequência sistólica menor que AR e AS e fluxo diastólico contínuo: AI e AA: 2 casos, sem rejeição.

Achado 2: Diminuição do fluxo diastólico de uma ou mais artérias: 10 casos de rejeição (100%).

#### **Análise Quantitativa do Doppler e Valores dos IR e IP Encontrados**

Os dois casos em que não se verificou confirmação histopatológica de Rejeição não estão incluídos na estatística descritiva e correspondem aos casos B7 e B8 do Anexo 3 (figuras 9A e 9B).

Os valores dos IR e IP por caso estão no Anexo 3.

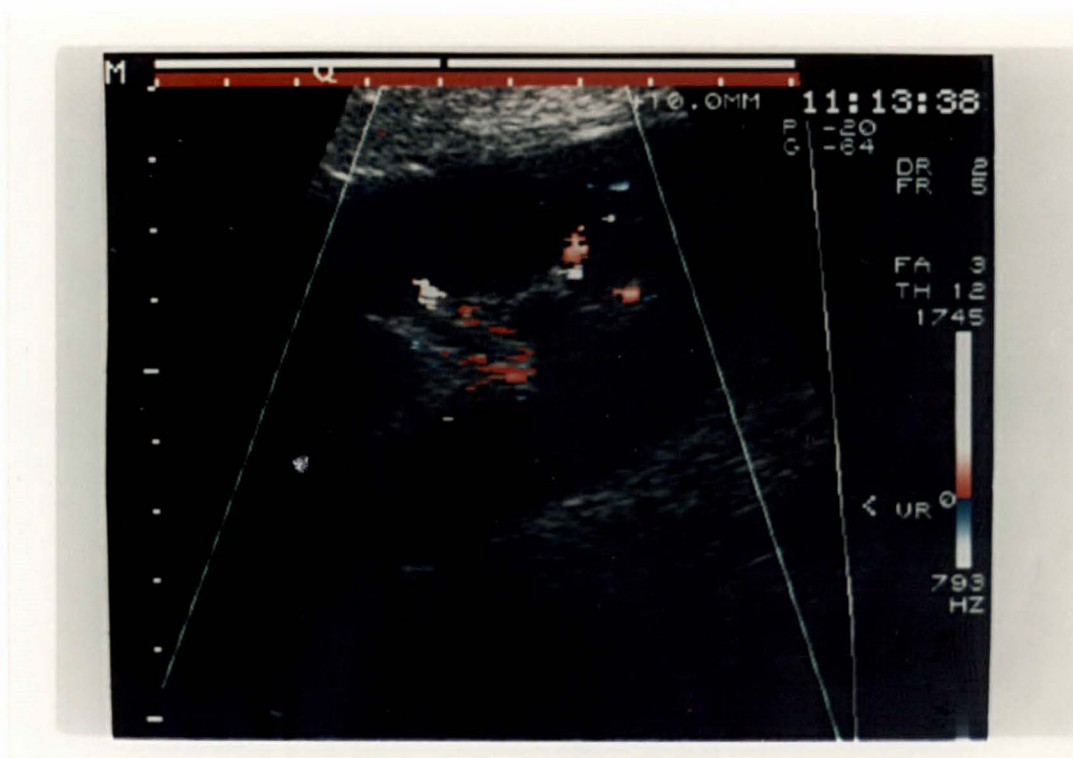


FIG. 8 -MAPEAMENTO EM CORES DO FLUXO EVIDENCIANDO DIMINUIÇÃO DIFUSA DA VASCULARIZAÇÃO

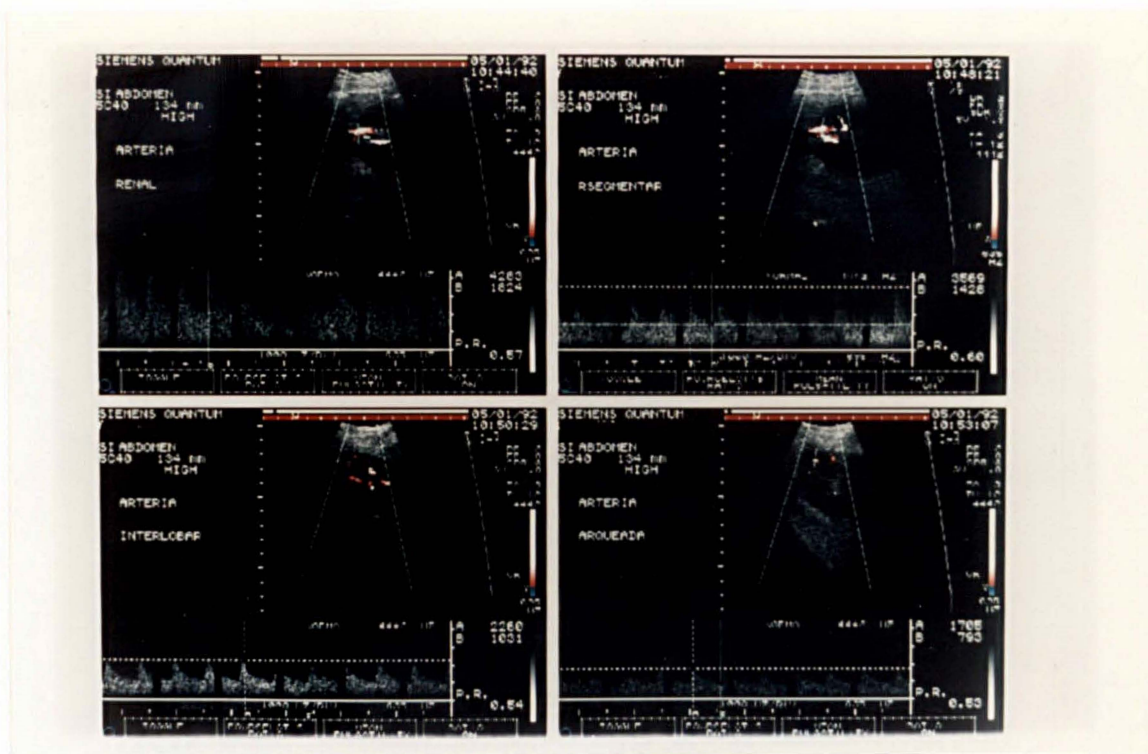


FIG.9A- CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 2º DIA, ANTES DE OCORRER A REJEIÇÃO (CASO B2)

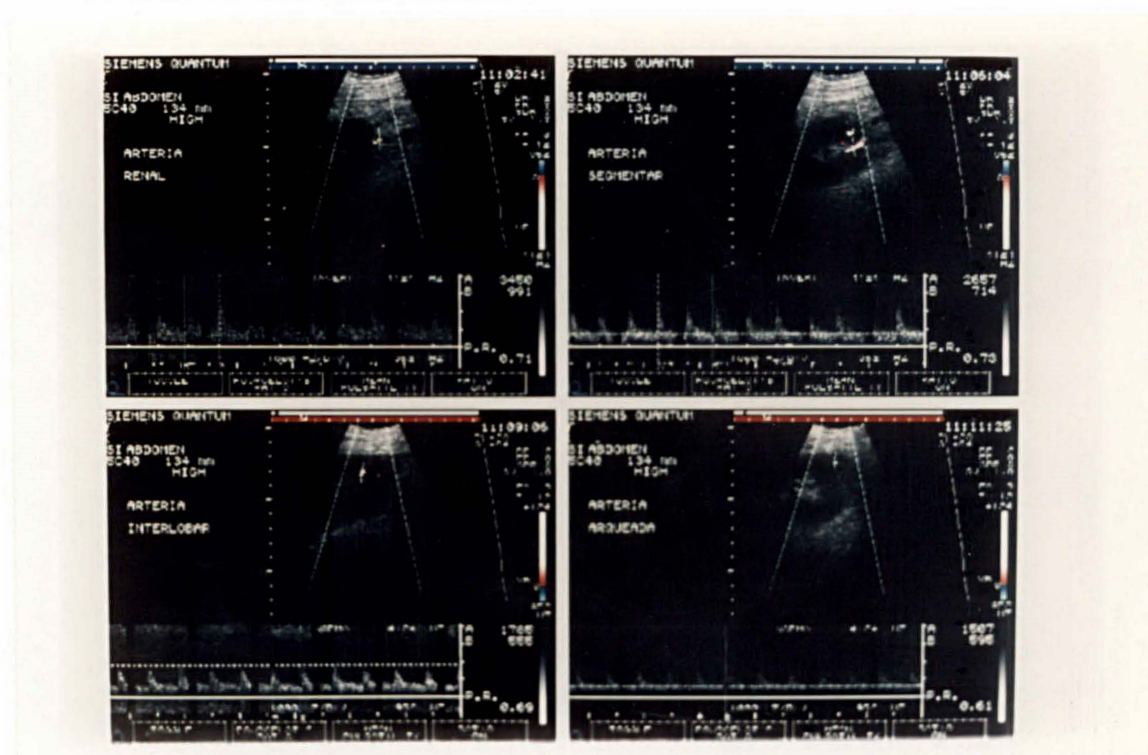


FIG. 9B - CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO MOMENTO DA REJEIÇÃO (CASO B2)

QUADRO 9 - ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS DOS PACIENTES DO GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIÓPSIA, EM RELAÇÃO À ESTATÍSTICA DESCRITIVA

ÍNDICE E ARTÉRIA	GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIÓPSIA					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (Me)
Índice de Resistência (IR)						
• Renal (AR)	07	0,761	0,086	0,64	0,90	-
• Segmentar (AS)	09	0,802	0,108	0,70	1,00	-
• Interlobar (AI)	10	0,777	0,098	0,69	1,00	-
• Arqueada (AA)	09	0,758	0,119	0,61	1,00	-
Índice de Pulsatilidade (IP)						
• Renal (AR)	07	2,201	1,130	0,99	3,82	2,02
• Segmentar (AS)	09	1,787	0,614	1,29	3,23	1,60
• Interlobar (AI)	10	1,635	0,499	1,16	2,65	1,42
• Arqueada (AA)	09	2,790	1,235	1,44	5,02	2,42

Os valores dos IR e dos IP obtidos pelas médias das artérias analisadas encontram-se no Anexo 5.

### 3.3.4 Avaliação Histopatológica

O estudo histopatológico dos 12 transplantes submetidos à biópsia baseou-se em cortes histológicos de espécimens obtidos por acesso percutâneo em 11 casos e por acesso cirúrgico aberto em um caso.

Foram encontrados dez casos de Rejeição Aguda, seis na forma Túbulo-Intersticial e quatro na forma Vascular. Dois casos não apresentaram alterações histopatológicas de Rejeição.

As Rejeições Túbulo-Intersticiais caracterizaram-se pela presença de infiltrados intersticiais linfocitários, com alguns plasmócitos, neutrófilos e freqüentes infiltrações de linfócitos no epitélio tubular (figura 10).

As Rejeições Vasculares demonstraram a existência de células linfocitárias nas diferentes túnicas da parede arterial, além de edema das células endoteliais com redução do seu lúmen e graus variáveis de comprometimento do interstício por edema e infiltrados linfocitários (figura 11).



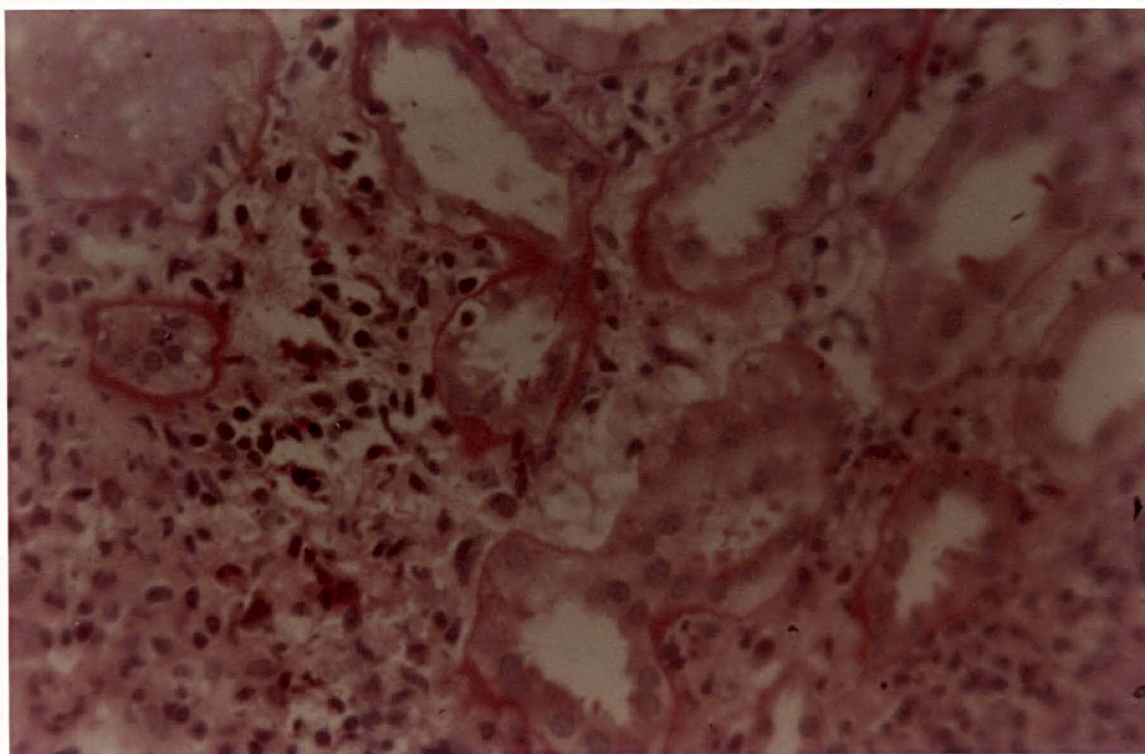


FIG.10- INFILTRADO MONOMORFONUCLEAR INTERSTICIAL E TUBULAR (COLORAÇÃO PAS, AUMENTO DE 1.164 VEZES, CASO B2)

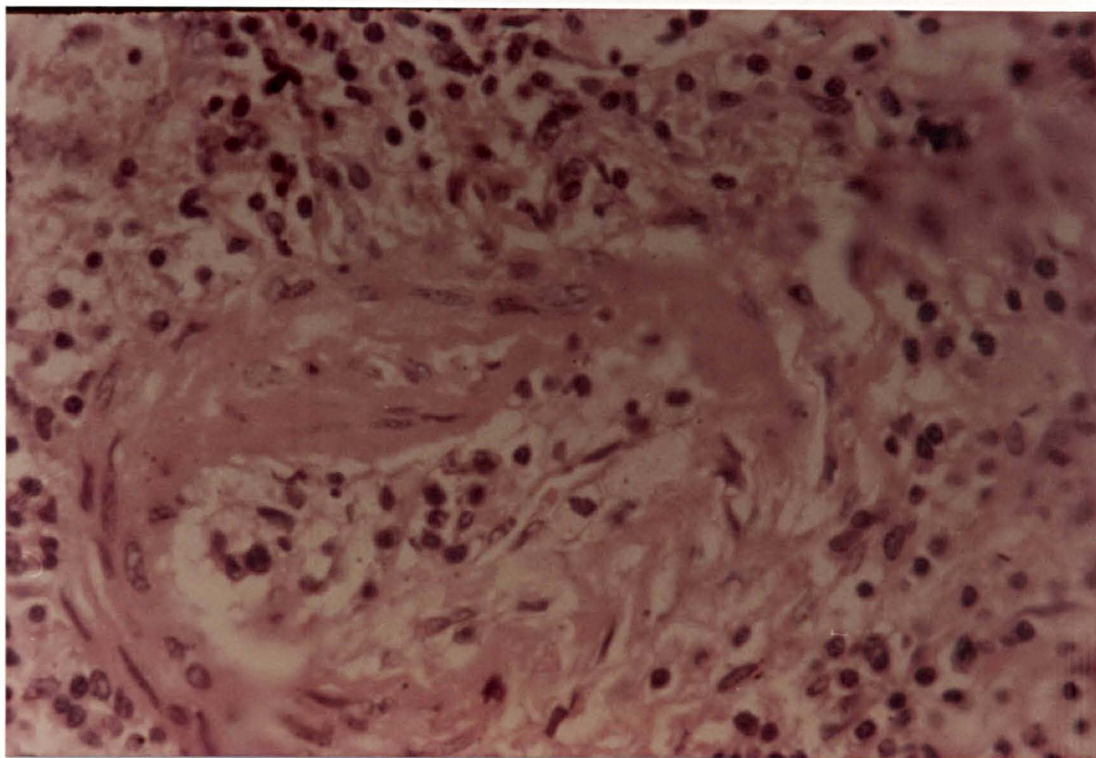


FIG. 11 - INFILTRADO MONOMORFONUCLEAR INTERSTICIAL, EDEMA E INFILTRADO INTIMAL (COLORAÇÃO HE, AUMENTO DE 1.164 VEZES, CASO B5)

Dos dois casos sem rejeição, um apresentou alterações histopatológicas compatíveis com nefrotoxicidade à ciclosporina e o outro, esclerose glomerular global e focal, associado à infiltração linfocitária intersticial e atrofia tubular.

### 3.4 COMPARAÇÃO DOS ACHADOS DO EDC NO GRUPO CONTROLE E NO GRUPO DE REJEIÇÃO

#### 3.4.1 Mapeamento em Cores do Fluxo

Fluxo colorido visível na Artéria Renal e/ou Segmentar e toda a sua ramificação.

##### Grupo Controle

- a) EDC Referencial: 13 (100%) casos;
- b) EDC Comparativo: 13 (100%) casos.

##### Grupo de Rejeição

- a) EDC Referencial: 4 (100%) casos;
- b) EDC no momento da biopsia: 3 (30%) casos.

Diminuição Difusa da Vascularização.

##### Grupo Controle

- a) EDC Referencial: 0;
- b) EDC Comparativo: 0.

##### Grupo de Rejeição

- a) EDC Referencial: 0;
- b) EDC no momento da biopsia: 7 (70%) casos.



### 3.4.2 Análise Qualitativa do Doppler

Achado 1: Artéria Renal e/ou Segmentar com curva de fluxo de alta frequência sistólica seguida por diminuição gradual e mantendo-se contínua durante a diástole.

Artéria Interlobar e Artéria Arqueada com menor frequência sistólica que as Artérias Renal e Segmentar e com fluxo diastólico contínuo.

#### Grupo Controle

- a) EDC Referencial; 13 (100%) casos;
- b) EDC Comparativo: 13 (100%) casos.

#### Grupo de Rejeição

- a) EDC Referencial: 4 (100%) casos;
- b) EDC no momento da biopsia: 0.

Achado 2: Diminuição do Fluxo Diastólico de uma ou mais artérias.

#### Grupo Controle

- a) EDC Referencial: 0,
- b) EDC Comparativo: 0.

#### Grupo de Rejeição

- a) EDC Referencial: 0;
- b) EDC no momento da biopsia: 10 (100%) casos.

### 3.4.3 Análise Quantitativa do Doppler

Procedeu-se à comparação dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade nas Artérias Renal, Segmentar, Interlobar e Arqueada dos transplantes do Grupo Controle no 2º e no 14º dias com o Grupo de Rejeição no 2º dia (quadro 10) e do Grupo de Rejeição no momento da biopsia com o Grupo de Rejeição no 2º dia e com o Grupo Controle no 2º e no 14º dias (quadro 11 e figuras 12A e 12B).

QUADRO 10 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO GRUPO DE REJEIÇÃO DO 2º DIA, COM O GRUPO CONTROLE DO 2º E 14º DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO, EM RELAÇÃO AOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS

ÍNDICE E ARTÉRIA	GRUPO DE REJEIÇÃO (2º DIA) X GRUPO CONTROLE (2º DIA)			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
Índice de Resistência (IR)				
• Renal (AR)	-0,452	t de Student	2,31 (0,05)	NS
• Segmentar (AS)	-0,493	t de Student	2,13 (0,05)	NS
• Interlobar (AI)	-1,715	t de Student	2,13 (0,05)	NS
• Arqueada (AA)	-2,205	t de Student	2,13 (0,05)	S
Índice de Pulsatilidade (IP)				
• Renal (AR)	-0,114	Mann-Whitney	p=0,9124	NS
• Segmentar (AS)	-0,453	Mann-Whitney	p=0,6528	NS
• Interlobar (AI)	-0,226	Mann-Whitney	p=0,8180	NS
• Arqueada (AA)	-0,226	Mann-Whitney	p=0,8180	NS

ÍNDICE E ARTÉRIA	GRUPO DE REJEIÇÃO (2º DIA) X GRUPO CONTROLE (14º DIA)			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
Índice de Resistência (IR)				
• Renal (AR)	-0,908	t de Student	2,20 (0,05)	NS
• Segmentar (AS)	-0,735	t de Student	2,13 (0,05)	NS
• Interlobar (AI)	-1,371	t de Student	2,13 (0,05)	NS
• Arqueada (AA)	-1,841	t de Student	2,13 (0,05)	NS
Índice de Pulsatilidade (IP)				
• Renal (AR)	-1,100	Mann-Whitney	p=0,2714	NS
• Segmentar (AS)	-0,566	Mann-Whitney	p=0,5686	NS
• Interlobar (AI)	-0,226	Mann-Whitney	p=0,8180	NS
• Arqueada (AA)	-0,057	Mann-Whitney	p=0,9522	NS

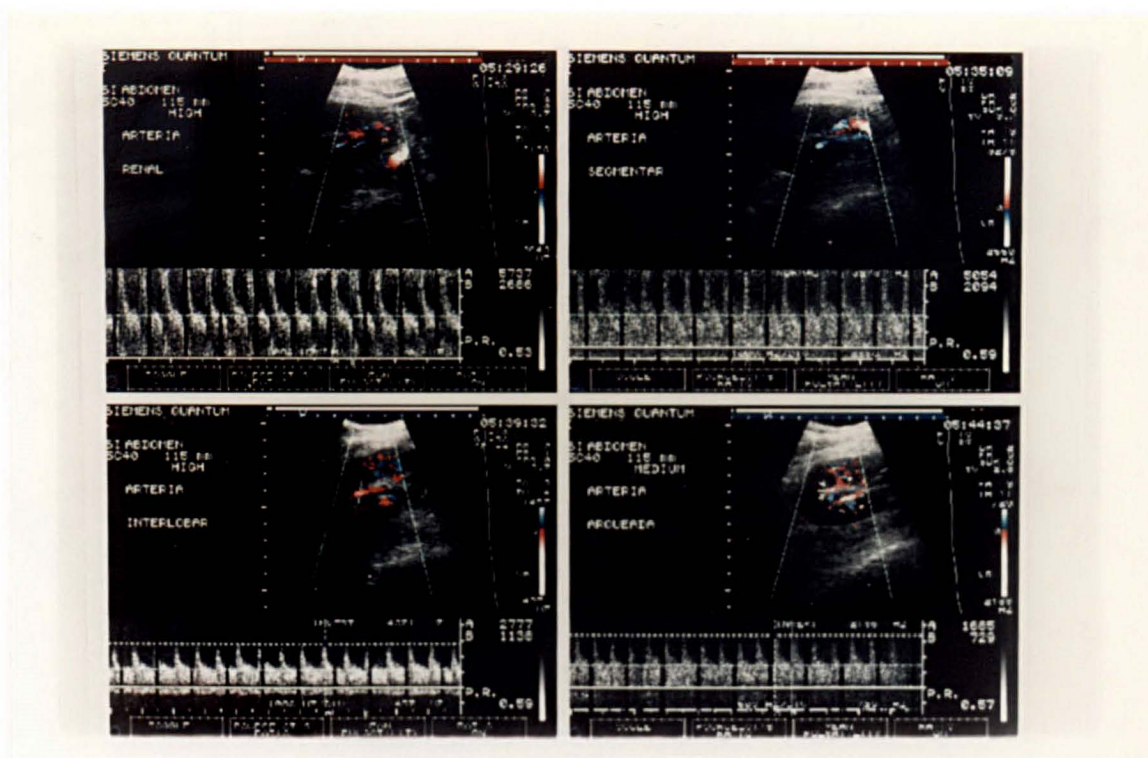


FIG.12A-CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO 2º DIA (CASO A2 - GRUPO CONTROLE)

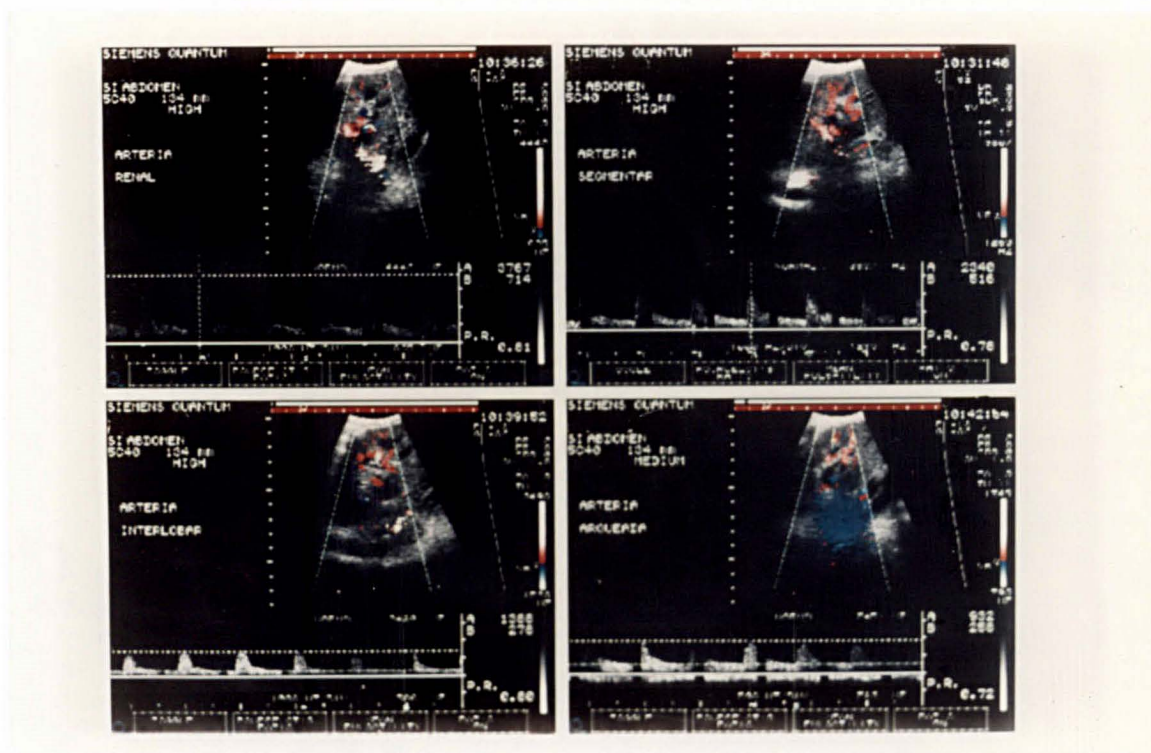


FIG. 12B -CURVAS DE FLUXO E VALORES DOS IR DAS ARTÉRIAS NO MOMENTO DA REJEIÇÃO (CASO B1 - GRUPO DE REJEIÇÃO)

QUADRO 11- RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA, COM OS GRUPOS DE REJEIÇÃO NO 2º DIA, CONTROLE DO 2º E DO 14º DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO, EM RELAÇÃO AOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS

ÍNDICE E ARTÉRIA	MOMENTO DA BIOPSIA X GRUPO DE REJEIÇÃO (2º DIA)			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
Índice de Resistência (IR)				
• Renal (AR)	4,957	t de Student	3,25 (0,01)	S
• Segmentar (AS)	3,201	t de Student	3,05 (0,01)	S
• Interlobar (AI)	4,003	t de Student	3,01 (0,01)	S
• Arqueada (AA)	3,743	t de Student	3,05 (0,01)	S
Índice de Pulsatilidade (IP)				
• Renal (AR)	-2,366	Wilcoxon	p=0,0178	S
• Segmentar (AS)	-1,599	Wilcoxon	p=0,1096	NS
• Interlobar (AI)	-2,803	Wilcoxon	p=0,0052	S
• Arqueada (AA)	-2,310	Wilcoxon	p=0,0208	S
ÍNDICE E ARTÉRIA	MOMENTO DA BIOPSIA X GRUPO CONTROLE (2º DIA)			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
Índice de Resistência (IR)				
• Renal (AR)	3,619	t de Student	3,05 (0,01)	S
• Segmentar (AS)	3,870	t de Student	2,85 (0,01)	S
• Interlobar (AI)	3,486	t de Student	2,83 (0,01)	S
• Arqueada (AA)	2,591	t de Student	2,53 (0,01)	S
Índice de Pulsatilidade (IP)				
• Renal (AR)	-1,981	Mann-Whitney	p=0,0478	S
• Segmentar (AS)	-2,771	Mann-Whitney	p=0,0056	S
• Interlobar (AI)	-2,884	Mann-Whitney	p=0,0040	S
• Arqueada (AA)	-2,838	Mann-Whitney	p=0,0046	S
ÍNDICE E ARTÉRIA	MOMENTO DA BIOPSIA X GRUPO CONTROLE (14º DIA)			
	Resultado do Teste	Teste Aplicado	Valor Tabelado	Significância
Índice de Resistência (IR)				
• Renal (AR)	3,561	t de Student	2,95 (0,01)	S
• Segmentar (AS)	3,620	t de Student	2,85 (0,01)	S
• Interlobar (AI)	4,262	t de Student	2,83 (0,01)	S
• Arqueada (AA)	2,907	t de Student	2,85 (0,01)	S
Índice de Pulsatilidade (IP)				
• Renal (AR)	-2,342	Mann-Whitney	p=0,0192	S
• Segmentar (AS)	-2,504	Mann-Whitney	p=0,0124	S
• Interlobar (AI)	-2,543	Mann-Whitney	p=0,0110	S
• Arqueada (AA)	-3,105	Mann-Whitney	p=0,0018	S

Quando se comparou o Grupo de Rejeição no 2º dia com o Grupo Controle no 2º e no 14º dias, constatou-se não haver diferença significativa entre os dados, com exceção de uma das artérias (AA) na

comparação do 2º dia, em que o Grupo de Rejeição apresentou IR mais baixo que o Grupo Controle (quadros 3 e 8).

Quando se comparou o Grupo de Rejeição no momento da biopsia com o Grupo de Rejeição no 2º dia, observou-se a existência de diferença significativa entre os dados, com exceção do IP na AS.

No entanto, ao se comparar o Grupo de Rejeição no momento da biopsia com o Grupo Controle, tanto no 2º como no 14º dia, detectou-se diferença significativa em todas as comparações de índices e artérias, ou seja, os Índices de Resistência e de Pulsatilidade apresentaram valores maiores para o Grupo de Rejeição no momento da biopsia.

### 3.5 DETERMINAÇÃO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO PARA REJEIÇÃO, DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE DAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA

A partir do número de artérias identificadas pelo Doppler, foi calculado o valor do "*cutoff*" (média ou mediana) para os Índices de Resistência e de Pulsatilidade das AR, AS, AI e AA (quadro 12).

QUADRO 12 VALORES DO "*CUTOFF*" PARA OS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS

ÍNDICE E ARTÉRIA	GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (Me)
<b>Índice de Resistência (IR)</b>						
• Renal (AR)	14	0,683	0,113	0,53	0,90	0,675
• Segmentar (AS)	22	0,706	0,120	0,55	1,00	0,680
• Interlobar (AI)	23	0,701	0,110	0,52	1,00	0,690
• Arqueada (AA)	22	0,692	0,104	0,55	1,00	0,685
<b>Índice de Pulsatilidade (IP)</b>						
• Renal (AR)	14	1,725	1,018	0,71	3,82	1,460
• Segmentar (AS)	22	1,426	0,576	0,62	3,23	1,330
• Interlobar (AI)	23	1,340	0,461	0,62	2,65	1,270
• Arqueada (AA)	22	1,992	1,129	0,63	5,02	1,695

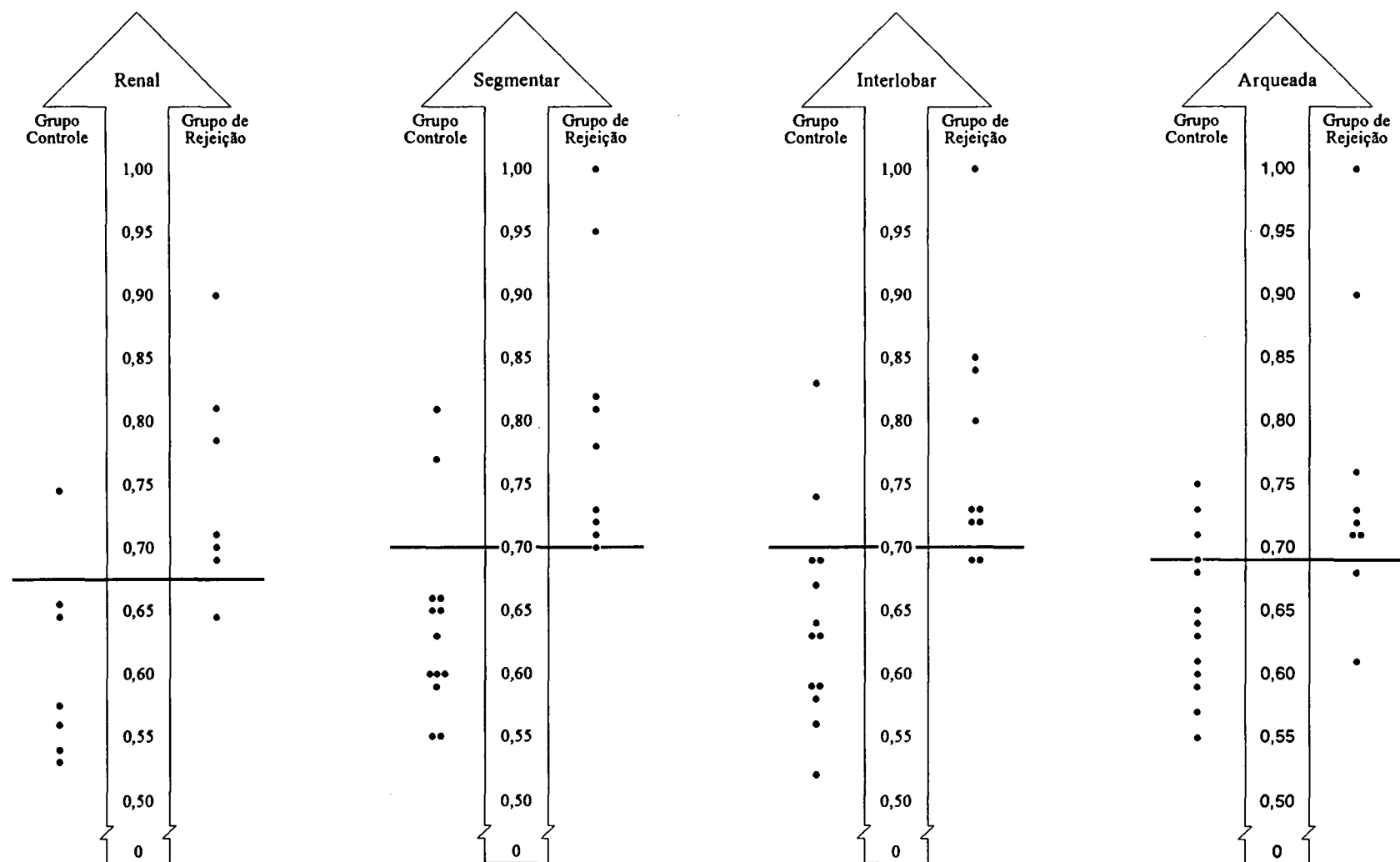
Em seguida, foram determinados, separadamente em cada uma dessas artérias, a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo para Rejeição dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade (quadro 13 e figuras 13 e 14).

QUADRO 13 - SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E PULSATILIDADE DAS ARTÉRIAS, DOS PACIENTES DO GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIÓPSIA

ÍNDICE E ARTÉRIA	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
Índice de Resistência (IR)		
• Renal (AR)	85,71	85,71
• Segmentar (AS)	88,89	84,62
• Interlobar (AI)	80,00	84,62
• Arqueada (AA)	77,78	76,92
Índice de Pulsatilidade (IP)		
• Renal (AR)	71,43	71,43
• Segmentar (AS)	88,89	76,92
• Interlobar (AI)	90,00	76,92
• Arqueada (AA)	77,78	69,23

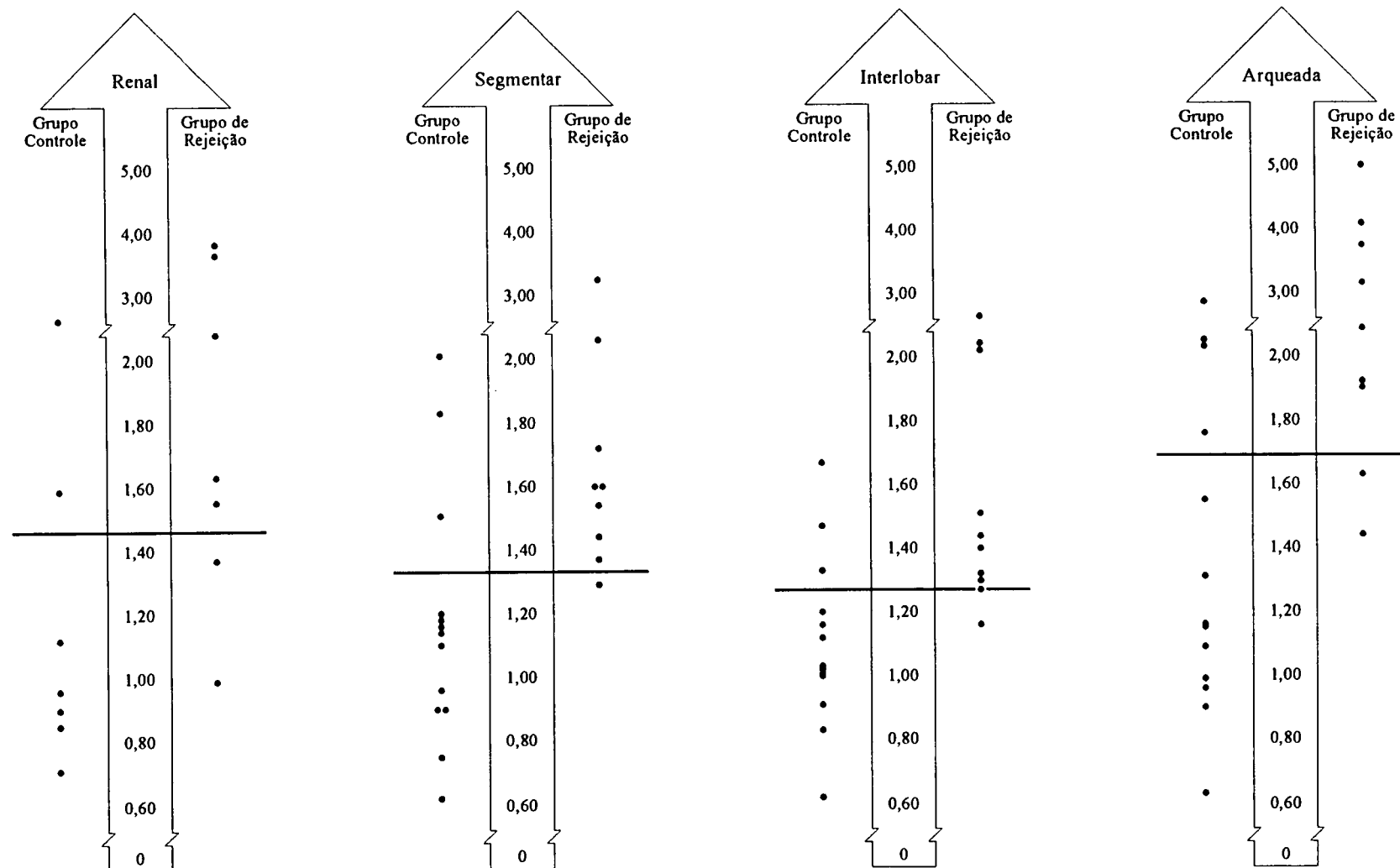
  

ÍNDICE E ARTÉRIA	VALOR PREDITIVO POSITIVO	VALOR PREDITIVO NEGATIVO
Índice de Resistência (IR)		
• Renal (AR)	85,71	85,71
• Segmentar (AS)	80,00	91,67
• Interlobar (AI)	80,00	84,62
• Arqueada (AA)	70,00	83,33
Índice de Pulsatilidade (IP)		
• Renal (AR)	71,43	71,43
• Segmentar (AS)	72,73	90,91
• Interlobar (AI)	75,00	90,91
• Arqueada (AA)	63,64	81,82



FONTE: Quadro 12 e Anexos 2 e 3.

FIG 13 - ÍNDICES DE RESISTÊNCIA NAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA E VALORES LÍMITROFES COMPARANDO O GRUPO CONTROLE E O GRUPO DE REJEIÇÃO



FONTE: Quadro 12 e Anexos 2 e 3.

FIG 14 - ÍNDICES DE PULSATILIDADE NAS ARTÉRIAS RENAL, SEGMENTAR, INTERLOBAR E ARQUEADA E VALORES LÍMITROFES COMPARANDO O GRUPO CONTROLE E O GRUPO DE REJEIÇÃO



## 4 DISCUSSÃO

A presente pesquisa aborda um tema de relevância médica e social, que atende a interesses comuns de equipes clínicas e cirúrgicas, envolvendo recursos materiais e humanos de hospitais capacitados a desenvolver programas de transplantes renais.

### 4.1 PACIENTES E IMUNOSSUPRESSÃO

As características dos pacientes estudados, com faixa etária compreendida entre 09 e 53 anos, a proporção do sexo masculino de 03 : 01 em relação ao sexo feminino e as etiologias da insuficiência renal crônica verificadas, com ocorrência da Glomerulonefrite Crônica em 56,0%, seguidas pelas Nefrosclerose em 12%, assemelham-se aos dados encontrados no "The 13th Report of the Human Renal Transplant Registry" (1977).

Os esquemas de imunossupressão, utilizando azatioprina e prednisona como manutenção nos casos de doadores HLA idênticos e acrescentando ciclosporina nos casos de doadores haploidênticos ou cadáveres, embora sejam adaptados às peculiaridades socioeconômicas do nosso meio, são concordantes com as propostas postuladas por LAND et al. (1990) de minimizar os efeitos tóxicos da ciclosporina e se enquadram com o referenciado por mais de 150 centros que participam do Collaborative Transplant Study (OPELZ, 1993). Da mesma forma, os esquemas de reversão da rejeição aguda com metilprednisolona como primeira opção e com OKT3 (Murine Monoclonal Antibody Orthoclone OKT3) em situações de resistência ao corticóide são previstos, entre outros autores, por SCHROEDER et al. (1991) e por SCHULAK et al. (1991).

## 4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

### 4.2.1 Transplantes sem Complicações Clínicas

A evolução observada nos vinte dias iniciais deste grupo de transplantes renais, demonstrando diurese imediata e satisfatória, juntamente com a ausência de manifestações clínicas e o declínio rápido da creatinina plasmática até sua estabilização em níveis inferiores a 2,5 mg/dl na primeira semana, corresponde à indicação de pronto estabelecimento de efetiva filtração glomerular verificada nos transplantes não complicados, citada por KREIS (1981) e por CHUNG et al. (1991).

### 4.2.2 Transplantes que Evoluíram com Suspeita Clínica de Rejeição Aguda

A constatação de elevação superior a 30% da creatininemia em relação ao seu nível basal alcançado ou a ausência da sua diminuição projetada na evolução pós-transplante, assim como a ocorrência de manifestações clínicas como febre, oligúria ou anúria, dor, edema, ganho de peso e hipertensão arterial empregadas na caracterização deste segundo grupo de transplantes, são relacionadas como suspeitas de rejeição aguda desde os primórdios dos transplantes renais, de acordo com HOWARD (1986), CHUNG et al. (1991), AMEND JR et al. (1992). Contudo, como se observou em dois dos doze casos estudados e em concordância com a citação de KREIS (1981), podem estar presentes também em condições diversas da rejeição.

### 4.3 AVALIAÇÃO PELO ECO DOPPLER COLORIDO

As especificações do aparelho e do transdutor empregados neste estudo e a técnica utilizada concordam com a monitorização pós-operatória dos transplantes renais preconizada por McGEE et al. (1990) e por MIZRAHI et al. (1993).

Também estão em concordância com esses autores a seqüência de fases compreendidas pela realização prévia de exame sonográfico bidimensional com o propósito de se afastar eventuais complicações cirúrgicas, para então iniciar-se o mapeamento em cores do fluxo e as análises qualitativa e quantitativa do Doppler com o cálculo dos índices de Resistência e de Pulsatilidade.

#### 4.3.1 Mapeamento em Cores do Fluxo

O estudo do fluxo em cores sobreposto ao ultra-som bidimensional do rim transplantado permitiu uma visualização rápida e fácil da artéria renal e/ou da segmentar e sua ramificação em todas as avaliações realizadas nos transplantes sem complicações clínicas e nos transplantes com suspeita clínica mas sem rejeição aguda e em 30% das avaliações realizada no momento da biopsia dos transplantes com suspeita clínica e rejeição aguda. Estes dados concordam com as citações de NISHIOKA et al. (1989) a propósito do bom padrão de visualização pelo fluxo em cores verificado em 11 rins transplantados sem evidência clínica de rejeição e com creatinina sérica inferior a 1,2 mg/dl.

Em contrapartida, o estudo do fluxo em cores demonstrou uma diminuição difusa da vascularização renal em 70% dos exames realizados no momento da biopsia nos transplantes com rejeição aguda, em concordância com a diminuição de luminosidade e redução numérica das artérias periféricas observadas por FLÜCKIGER et al. (1990) em onze

transplantes que cursaram com rejeição aguda, dez com rejeição crônica e dois com arterioloesclerose.

Embora se reconheça a subjetividade da interpretação visual do mapeamento do fluxo em cores, foi possível neste estudo uma rápida e precisa identificação dos vasos dos rins transplantados, facilitando as análises qualitativas e quantitativas do Doppler. Tal observação está de acordo com as considerações de DODD III et al. (1991) e SPERANDEO et al. (1992) sobre o valor da utilização e a necessidade de quantificação do fluxo em cores.

#### 4.3.2 Análise Qualitativa do Doppler

##### **Achado 1**

Ao descrever este achado, consideraram-se igualmente as características das curvas de fluxo da artéria renal e da artéria segmentar, por se tratarem de vasos em imediações e de dimensões semelhantes e devido às dificuldades técnicas de localização e avaliação ao Doppler da artéria renal e sua área anastomótica em até 50% dos casos, conforme já observaram MURPHY et al. (1987) e FOLEY (1991).

As curvas de fluxo do achado 1, encontradas em 100% dos EDCs referenciais realizados, em 100% dos EDCs comparativos, em 100% dos EDCs no momento da biopsia dos transplantes com suspeita clínica e sem rejeição e em zero por cento dos EDCs no momento da biopsia dos transplantes com suspeita clínica e rejeição aguda, correspondem ao padrão de curvas de fluxo de rins normais descrito por NEEDLEMAN (1991) e por FOLEY (1991).

## Achado 2

A diminuição do fluxo diastólico de uma ou mais artérias, encontrada neste estudo em 100% dos transplantes com suspeita clínica e rejeição aguda no momento da biopsia, está em concordância com STEINBERG et al. (1987) e com NEUMYER et al. (1988), que obtiveram um fluxo diastólico diminuído em 95% e 100% das rejeições agudas, em análise de 38 e 50 transplantes respectivamente, enquanto WALTZER et al. (1989) encontraram diminuição do fluxo diastólico em 72,9% de 41 casos de rejeição avaliados.

A constatação de fluxo diastólico próximo ou igual a zero em quatro pacientes com rejeição vascular aguda (AI = 2 casos, AS = 1 caso, AA = 1 caso) assemelha-se aos dados de GILABERT et al. (1991) que encontraram fluxo diastólico ausente ou reverso em 100% de 15 pacientes com rejeição vacular, embora ARGYROPOULOU e BRUNELLE (1990) e KAVEGGIA et al. (1990) tenham observado que essa alteração diastólica pode ocorrer também na necrose tubular aguda, estando associada geralmente a um mau prognóstico. Ademais, o fluxo diastólico reverso foi detectado por KRIBS e RANKIN (1993) em nove de dezesseis transplantes com trombose de veia renal.

No único caso desta série em que se demonstrou a existência de alterações histológicas compatíveis com nefrotoxicidade à ciclosporina, a curva de fluxo foi de aspecto normal. Apesar do inexpressivo valor numérico, deve-se mencionar que BUCKLEY et al. (1987) analisaram ao Doppler nove pacientes com alterações de função renal devido à nefrotoxicidade à ciclosporina comprovada histologicamente, tendo verificado tão-somente curvas de fluxo de padrão normal. Já MERKUS et al. (1991), através de estudo comparativo das curvas de fluxo realizado antes e após a administração de ciclosporina em quinze pacientes transplantados, observaram que a principal alteração ocorreu na artéria

segmentar e consistiu apenas na diminuição do tempo de aceleração do pico sistólico.

#### 4.3.3 Análise Quantitativa do Doppler

Nos vinte e cinco transplantes renais estudados realizou-se a quantificação das curvas de fluxo separadamente nas artérias Renal (AR), Segmentar (AS), Interlobar (AI) e Arqueada (AA), para se obter e comparar valores representativos do fluxo no tronco arterial principal e do fluxo na profundidade do parênquima, região esta em que, segundo POZNIAK et al. (1991), observam-se precocemente as influências das alterações da impedância da microvasculatura renal.

O método de avaliação do Grupo Controle adotado neste trabalho, com obtenção dos Índices de Resistência (IR) e de Pulsatilidade (IP) no 2º e no 14º dias de pós-operatório, permitiu uma comparação com os índices considerados normais pela literatura, além de demonstrar a fidelidade do exame em dois momentos distintos da mesma amostra, devendo-se ressaltar que esta forma de aferição não está descrita nos artigos pesquisados. A análise estatística comprovando não existir diferença significativa dos IR e IP entre as artérias nos dois momentos, garantiu que o exame e os valores alcançados são confiáveis.

O método de avaliação do Grupo de Rejeição, que consistiu na verificação dos IR e IP do maior número possível de artérias no momento da biopsia – entendido como o momento da Rejeição –, ensejou a sua comparação com os índices descritos pela literatura como significativos de Rejeição, tendo se conseguido ainda em quatro casos os valores referenciais no 2º dia de pós-operatório.

#### 4.3.3.1 Índices de resistência e de pulsatilidade

Os Índices do Grupo Controle observados no 2º e no 14º dias para AR, AS, AI e AA (quadros 3 e 4), assim como o valor médio geral do 2º dia equivalente a  $IR = 0,637$  e  $IP = 1,244$  e do 14º dia,  $IR = 0,631$  e  $IP = 1,256$  (Anexo 4), estão muito próximos aos valores de transplantes normais apontados pelos seguintes autores: RIGSBY et al. (1987): média da AR :  $IP = 1,26$ , média da AS :  $IP = 1,18$ , média da AI :  $IP = 1,19$  e média da AA :  $IP = 1,12$ ; ALLEN et al. (1988): média das AR, AS, AI e AA :  $IR = 0,69$  e  $IP = 1,56$ ; GENKINS et al. (1989): média das AR, AS e AI :  $IR = 0,68$ ; DON et al. (1989): média da AI :  $IR = 0,63$ ; OH et al. (1989): média da AR :  $IP = 1,30$ , média da AS :  $IP = 1,40$ , média da AI :  $IP = 1,60$  e média da AA :  $IP = 1,50$ ; LEIMENSTOLL et al. (1990): média da AR :  $IP = 1,26$ ; RAJASEKER et al. (1991): média da AR :  $IR = 0,67$  -  $IP = 1,20$ , média de AI :  $IR = 0,60$  -  $IP = 0,99$  e média da AA :  $IR = 0,59$  e  $IP = 0,91$ ; BRISCOE et al. (1993): média da AA :  $IR = 0,62$  e  $IP = 1,13$ .

Há, contudo, índices um pouco mais elevados em transplantes sem complicações clínicas como os apresentados por: HARRIS et al. (1989): média da AA:  $IR = 0,72$ ; SAARINEN et al. (1990): média das AR, AS, AI e AA:  $IR = 0,71$ ; JOHNSON et al. (1991): média das AR, AS, AI e AA :  $IP = 1,80$ .

Os Índices do Grupo de Rejeição verificados no 2º dia de pós-operatório para AR, AS, AI e AA (quadro 8), da mesma forma que o valor médio geral,  $IR = 0,579$  e  $IP = 1,477$  (Anexo 5), estão próximos aos Índices do Grupo Controle, por conseguinte comparáveis aos da maioria dos autores citados.

Entretanto, os Índices do Grupo de Rejeição no momento da biopsia estão significativamente aumentados nas AR, AS, AI e AA (quadro 9), assim como o valor médio geral:  $IR = 0,775$  e  $IP = 2,084$

(Anexo 5), sendo compatíveis com os valores atribuídos à Rejeição Aguda descritos por: RIGSBY et al. (1987): média da AR : IP = 2,56, média da AS : IP = 2,47, média da AI : IP = 2,17 e média da AA : IP = 2,11; ALLEN et al. (1988): média das AR, AS, AI e AA : IR = 0,83 e IP = 2,53; GENKINS et al. (1989): média das AR, AS e AI : IR = 0,72; DON et al. (1989): média de AI : IR = 0,76; OH et al. (1989): média da AR : IP = 2,30, média da AS : IP = 2,40, média da AI : IP = 2,30 e média da AA : IP = 2,80; LEIMENSTOLL et al. (1990): média da AR : IP = 2,67; RAJASEKER et al. (1991): média da AR : IR = 0,75 e IP = 1,55, média da AI : IR = 0,69 e IP = 1,26 e média da AA : IR = 0,66 e IP = 1,14; HARRIS et al. (1989): média da AA : IR = 0,76; SAARINEN et al. (1990): média de AR, AS, AI e AA : IR = 0,87; JOHNSON et al. (1991) : média de AR AS, AI e AA : IP = 2,30; BRISCOE et al. (1993): média da AA : IR = 0,67, ressaltando-se que não houve diferença significativa em relação ao IR dos transplantes normais, e IP = 1,50.

Dos vinte e cinco transplantes estudados, nove foram realizados com rins de doador cadáver; mesmo assim não foi registrado nenhum caso de Necrose Tubular Aguda. Ocorre que são consideradas possíveis causas de aumento da impedância vascular do rim transplantado, afora a Rejeição Aguda, a Necrose Tubular Aguda, a Pielonefrite, a Obstrução da Veia Renal e a Obstrução do Ureter, complicações estas menos frequentes que a Rejeição Aguda e que podem ser elucidadas na maioria das vezes pela associação de informações clínicas e outros achados sonográficos, segundo a opinião de RIFKIN et al. (1987), TAYLOR e MARKS (1990), REES e EVANS (1991) e HAENEN et al. (1993).

Com relação aos dois casos sem rejeição dentre os doze inicialmente suspeitos, nota-se que ambos apresentaram no momento da biopsia índices semelhantes aos do 2º dia (casos B7 e B8, Anexo 3). Ao exame histopatológico, um deles mostrou tratar-se de Esclerose



Glomerular Focal, provavelmente preexistente ao transplante, tendo ficado esclarecido posteriormente que a elevação da creatininemia foi devida à hiperglicemia. Quanto ao outro, foram encontradas alterações histológicas indicativas de toxicidade à ciclosporina, ficando explicadas as alterações clínicas e laboratoriais como causadas por insuficiência renal em decorrência de nefrotoxicidade. A não interferência da ciclosporina sobre a impedância vascular do rim transplantado está documentada por ALLEN et al. (1988), GENKINS et al. (1989) e por JOHNSON et al. (1991).

#### 4.4 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO DOS IR E IP

Apesar da utilidade do Mapeamento em Cores do Fluxo e da validade da Análise Qualitativa do Doppler, a caracterização das curvas de fluxo contém um teor interpretativo de natureza subjetiva. Por essa razão a avaliação da eficácia do EDC no diagnóstico da Rejeição Aguda adotada neste trabalho levou em conta a análise estatística dos parâmetros obtidos pela quantificação das curvas de fluxo detectadas pelo Doppler de forma objetiva através do computador.

Os dados demonstrados no quadro 13 indicam o IR da AS como os melhores resultados alcançados, com sensibilidade de 88,89, especificidade de 84,62, valor preditivo positivo de 80,0 o valor preditivo negativo de 91,67. Entretanto, como se verifica no quadro 12, esta artéria foi visualizada em 22 dos 23 casos analisados e seu *cutoff* foi igual a 0,706. A AR apresentou o IR com eficácia uniforme de 85,71, considerando-se o *cutoff* de 0,683, porém foi visualizada em apenas 14 dos 23 casos.

A AI serviu como o melhor parâmetro porque foi a única artéria visualizada em todos os casos analisados e o seu IR, com *cutoff* de 0,701, acusou uma sensibilidade de 80,0, especificidade de 84,62, valor preditivo positivo de 80,0 e valor preditivo negativo de 84,62.

A AA, detectada em 22 dos 23 casos, considerando-se o *cutoff* do IR, igual a 0,692, mostrou sensibilidade de 77,78, especificidade de 76,92, valor preditivo positivo de 70,00 e valor preditivo negativo de 83,33.

Os Índices de Pulsatilidade não apresentaram resultados confiáveis, em função do elevado desvio padrão.

As eficácias descritas por vários autores resultam de valores médios dos índices das AR, AS, AI e AA e nem sempre são completas. Por exemplo: ALLEN et al. (1988) obteve sensibilidade de 76,0 para o IR, 82,0 para o IP e especificidade de 83,0 para ambos os índices; OH et al. (1989) encontrou uma sensibilidade de 88,6 para o IP; GEORGE et al. (1991) identificou para o IR, sensibilidade de 86,0, especificidade de 76,0 e valor preditivo positivo de 76,0.

Uma baixa eficácia para o IR foi descrita por GENKINS et al. (1989), calculada de valores médios das AR, AS e AI : sensibilidade de 9,0, especificidade de 91,0, valor preditivo positivo de 29,0 e valor preditivo negativo de 70,0. Deve-se acrescentar, no entanto, que não houve correlação histopatológica em muitos dos casos analisados.

Um estudo da AI efetuado por DON et al. (1989) a partir de um *cutoff* do IR igual a 0,70 demonstrou sensibilidade de 92,0, especificidade de 75,0, valor preditivo positivo de 60,0 e valor preditivo negativo de 96,0.

A artéria arqueada, avaliada por RIFKIN et al. (1987) e por DON et al. (1990), tendo-se considerado o *cutoff* do IR = 0,70, revelou para cada um deles, respectivamente: sensibilidade de 94,0 e 90,0, especificidade de 49,0 e 76,0, valor preditivo positivo de 53,0 e 75,0 e valor preditivo negativo de 94,0 e 91,0.

#### 4.5 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A utilização da Biopsia Renal na elucidação diagnóstica da rejeição é de indicação consagrada e a preferência neste estudo pelo acesso percutâneo levou em conta suas menores taxas de risco de infecção e de morbidade em relação ao acesso cirúrgico (PILLAY e KURTZMAN, 1973; MATAS et al., 1985; WALTZER et al., 1987).

Por questão ética, não foi indicada a biopsia renal no grupo de pacientes sem complicações clínicas, embora, desde os trabalhos de BURDICK et al. (1984), tenha ficado comprovada a existência de alterações histológicas caracterizadas por infiltrados intersticiais formados pelo acúmulo de células monomorfonucleares e ocasionais polimorfonucleares em biopsias de transplantes renais sem evidências clínicas de rejeição. Ademais, ainda não está suficientemente esclarecido se tais infiltrados representam uma forma muito leve de rejeição que possa ameaçar a longevidade do rim transplantado ou se representam um mecanismo de adaptação do receptor para o desenvolvimento da tolerância imunológica (MORENO et al., 1988; SERÓN et al., 1991).

A classificação da rejeição aguda adotada nesta série fundamentou-se em critérios morfológicos analisados à microscopia óptica. As alterações histopatológicas consideradas expressivas de Rejeição Túbulo-Intersticial foram constituídas por edema intersticial difuso e por infiltração dos túbulos e intertício com linfócitos, monócitos e plasmócitos, de forma coincidente com as alterações de emperipolese descritas por CROKER e SALOMON (1989). Com referência às alterações histopatológicas interpretadas como significativas de Rejeição Vascular, estas foram formadas por hipertrofia, vacuolização e edema das células endoteliais, por infiltração da média com células inflamatórias e até por endovasculite e hemorragia intersticial nas formas mais graves, em concordância com as citações de SIBLEY e PAYNE (1985), TUFVESON et al. (1989) e HANAS et al. (1992).

## CONCLUSÕES

1. O Mapeamento em Cores do Fluxo facilita a avaliação das artérias do rim transplantado pelo Doppler.

**Grupo A (Controle)** – Nos pacientes que evoluem sem complicações clínicas, as características qualitativas do Doppler são uniformes, e as artérias renal, segmentar, interlobar e arqueada apresentam valores médios do IR inferiores a 0,652 e do IP inferiores a 1,440, tanto no 2º como no 14º dia de pós-operatório.

**Grupo B (Rejeição)** – Nos pacientes que evoluem com Rejeição Aguda, as características qualitativas do Doppler mostram diminuição do fluxo diastólico de uma ou mais artérias, e as artérias renal, segmentar, interlobar e arqueada apresentam valores médios do IR superiores a 0,758 e do IP superiores a 1,635 no momento em que se detectam as alterações clínicas e laboratoriais.

2. Os pacientes que evoluem sem complicações clínicas nos 20 dias iniciais do transplante apresentam IR e IP das AR, AS, AI e AA sem diferença significativa entre o 2º e o 14º dias de pós-operatório.
3. Os pacientes que desenvolvem rejeição, quando analisados antes da ocorrência da rejeição, apresentam IR e IP sem diferença significativa em relação a pacientes que evoluem sem complicações clínicas.

4. Os pacientes que evoluem com rejeição aguda apresentam aumento significativo dos IR e IP no momento da rejeição, quando comparados aos IR e IP anteriores à ocorrência da rejeição.
5. Os pacientes que evoluem com rejeição aguda apresentam IR e IP significativamente maiores que os pacientes que evoluem sem complicações clínicas.
6. O melhor parâmetro para o diagnóstico de rejeição aguda é o IR da artéria interlobar, que demonstrou ao valor limítrofe de 0,701, sensibilidade de 80,0, especificidade de 84,62, valor preditivo positivo de 80,00 e valor preditivo negativo de 84,62.

***ANEXOS***

QUADRO A1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES - CASUÍSTICA

CASUÍSTICA	IDENTIFICAÇÃO	IDADE	SEXO	DOENÇA BÁSICA	TEMPO DE DIÁLISE	FORMA DE TRATAMENTO	DOADOR	DATA DO TRANSPLANTE
A1	E.D.L.	34	M	Glomerulonefrite crônica	6 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	12.02.92
A2	E.M.	18	F	Glomerulonefrite crônica	3 m	Díálise peritoneal	Idêntico	26.02.92
A3	W.T.R.	23	M	Indeterminada	9 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	01.04.92
A4	D.A.N.	32	M	Glomerulonefrite crônica	3 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	15.04.92
A5	L.C.R.	23	M	Glomerulonefrite crônica	12 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	23.09.92
A6	C.M.	31	M	Glomerulonefrite crônica	12 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	21.10.92
A7	I.T.F.	53	M	Indeterminada	36 m	Hemodiálise	Cadáver	25.10.92
A8	L.B.C.	48	M	Indeterminada	20 m	Hemodiálise	Cadáver	13.12.92
A9	GL.	24	M	Indeterminada	18 m	Hemodiálise	Cadáver	26.02.93
A10	L.S.	26	M	Nefrosclerose	9 m	Hemodiálise	Cadáver	08.05.93
A11	F.R.	50	M	Nefrosclerose	36 m	Hemodiálise	Idêntico	07.07.93
A12	U.L.C.S.	28	M	Glomerulonefrite crônica	12 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	21.07.93
A13	O.C.R.	49	M	Indeterminada	12 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	04.08.93
B1	J.M.	33	M	Indeterminada	36 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	17.07.91
B2	A.S.	28	M	Glomerulonefrite crônica	7 m	Hemodiálise	Idêntico	29.04.92
B3	A.B.	42	M	Glomerulonefrite crônica	36 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	13.05.92
B4	A.R.S.	41	F	Glomerulonefrite crônica	21 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	30.06.92
B5	M.A.O.C.	24	F	Glomerulonefrite crônica	5 m	Hemodiálise	Cadáver	24.07.92
B6	N.A	27	F	Glomerulonefrite crônica	36 m	Hemodiálise	Cadáver	24.08.92
B7	G.G.	20	M	Nefrosclerose	13 m	Díálise peritoneal	Haplo-idêntico	26.09.92
B8	J.F.L.	31	M	Glomerulonefrite crônica	24 m	Hemodiálise	Cadáver	10.10.92
B9	E.C.	34	M	Glomerulonefrite crônica	8 m	Hemodiálise	Idêntico	04.11.92
B10	E.V.	49	F	Indeterminada	12 m	Hemodiálise	Haplo-idêntico	09.02.93
B11	H.H.	43	M	Glomerulonefrite crônica	6 m	Hemodiálise	Cadáver	10.02.93
B12	M.C.Z.	09	F	Hipertensão art. maligna	36 m	Díálise peritoneal	Cadáver	14.07.93

QUADRO A2 - VARIAÇÃO DA CREATININA NOS DIFERENTES MOMENTOS, ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE SEM COMPLICAÇÕES CLÍNICAS, NO 2º E NO 14º DIAS - GRUPO CONTROLE

CASUÍSTICA	VARIAÇÃO DA CREATINIA NO PÓS-TRANSPLANTE				2º DIA PÓS-OPERATÓRIO							
	1º d	3º d	5º d	8º d	ÍNDICES DE RESISTÊNCIA				ÍNDICES DE PULSATILIDADE			
					AR	AS	AI	AA	AR	AS	AI	AA
A1	8,49	2,72	1,88	1,20	0,56	0,60	0,64	0,64	0,90	0,90	1,06	2,84
A2	2,51	1,00	1,00	1,00	0,53	0,59	0,59	0,57	0,85	1,16	1,16	0,96
A3	4,40	1,90	1,50	1,20	0,54	0,60	0,52	0,60	0,96	1,20	0,83	1,09
A4	9,60	5,10	2,00	1,20	0,65	0,55	0,58	0,55	1,59	2,03	0,62	0,90
A5	3,40	1,60	1,50	1,20	0,74	0,66	0,63	0,63	2,61	0,75	1,02	0,63
A6	3,17	2,18	1,30	1,20	0,64	0,63	0,63	0,69	1,12	1,10	1,03	1,16
A7	8,90	6,00	1,60	1,50	-	0,60	0,59	0,59	-	0,90	1,33	1,31
A8	4,10	3,10	2,10	1,50	-	0,77	0,83	0,75	-	1,51	1,67	2,24
A9	6,50	2,00	1,70	1,50	0,57	0,55	0,56	0,68	0,71	0,62	1,05	1,15
A10	5,20	2,80	2,30	2,00	-	0,65	0,69	0,61	-	0,96	1,12	0,99
A11	9,70	2,90	1,70	1,20	-	0,66	0,69	0,71	-	1,18	1,47	2,14
A12	8,80	7,00	2,50	1,20	-	0,65	0,67	0,65	-	1,14	0,91	1,55
A13	6,40	2,80	0,70	0,70	-	0,81	0,74	0,73	-	1,83	1,20	1,76

CASUÍSTICA	14º DIA PÓS-OPERATÓRIO							
	ÍNDICES DE REESISTÊNCIA				ÍNDICES DE PULSATILIDADE			
	AR	AS	AI	AA	AR	AS	AI	AA
A1	0,55	0,62	0,67	0,64	0,81	1,02	1,01	0,98
A2	0,45	0,73	0,62	0,58	1,90	1,59	3,27	3,27
A3	0,68	0,65	0,57	0,66	1,07	1,15	1,09	1,26
A4	0,60	0,63	0,61	0,62	1,09	1,20	0,99	1,20
A5	0,62	0,55	0,61	0,58	1,52	1,77	0,91	0,91
A6	0,67	0,61	0,63	0,52	1,14	0,88	1,00	0,87
A7	-	0,61	0,66	0,68	-	0,81	0,88	1,30
A8	0,68	0,73	0,67	0,68	1,07	1,51	1,01	1,30
A9	0,65	0,64	0,64	0,63	0,91	1,03	1,63	1,15
A10	0,70	0,70	0,56	0,61	1,14	0,97	1,05	2,32
A11	-	0,55	0,51	0,59	-	0,62	0,57	0,77
A12	0,55	0,65	0,57	0,64	0,81	1,15	1,09	0,98
A13	-	0,81	0,78	0,78	-	2,03	1,74	1,82

NOTA: AR Artéria Renal; AS = Artéria Segmentar; AI = Artéria Interlobar e AA = Artéria Arqueada



QUADRO A3 - VARIAÇÃO DA CREATININA NOS DIFERENTES MOMENTOS, ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE NOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE COM SUSPEITA CLÍNICA DE REJEIÇÃO AGUDA, NO 2º DIA E NO MOMENTO DA BIÓPSIA

CASUÍSTICA	2º DIA PÓS-OPERATÓRIO								MOMENTO DA BIÓPSIA			
	ÍNDICES DE RESISTÊNCIA				ÍNDICES DE PULSATILIDADE				ÍNDICES DE RESISTÊNCIA			
	AR	AS	AI	AA	AR	AS	AI	AA	AR	AS	AI	AA
B1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81	0,78	0,80	0,72
B2	0,57	0,60	0,54	0,53	1,02	1,87	2,28	3,51	0,71	0,73	0,69	0,61
B3	0,61	0,72	0,58	0,55	0,91	3,66	0,94	0,77	0,78	0,71	0,72	0,71
B4	-	-	-	-	-	-	-	-	0,90	0,95	1,00	1,00
B5	-	-	-	-	-	-	-	-	0,79	0,81	0,73	0,76
B6	-	-	-	-	-	-	-	-	0,64	0,70	0,69	0,71
B7	0,50	0,75	0,67	0,60	0,96	0,96	1,00	0,90	0,67	0,60	0,62	0,68
B8	0,57	0,72	0,73	0,69	2,01	1,52	1,15	2,77	0,69	0,72	0,65	0,67
B9	0,59	0,50	0,44	0,50	1,00	0,54	0,96	1,49	0,70	1,00	0,73	0,68
B10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,85	-
B11	-	0,64	0,66	0,66	-	1,09	1,18	0,94	-	0,72	0,72	0,73
B12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,82	0,84	0,90

CASUÍSTICA	MOMENTO DA BIOPSIA				REJEIÇÃO  AGUDA	VARIAÇÃO DA CREATININA NO				
	ÍNDICES DE PULSATILIDADE					PÓS-OPERATÓRIO				
	AR	AS	AI	AA	1º d	3º d	5º d	VB	MB	
B1	3,82	1,60	2,10	1,92	Sim	-	-	-	2,40	4,70
B2	1,55	1,54	1,27	4,08	Sim	7,40	2,27	1,30	-	1,30
B3	1,37	1,44	1,51	1,44	Sim	6,80	2,70	2,70	-	2,70
B4	3,65	2,29	2,65	3,15	Sim	3,00	4,50	-	-	4,50
B5	1,63	1,72	1,30	1,90	Sim	-	-	-	1,00	3,50
B6	0,99	1,37	1,16	1,63	Sim	-	-	-	1,60	2,30
B7	2,03	0,84	1,04	1,10	Não	2,00	0,70	1,10	-	1,10
B8	1,24	1,26	1,05	0,88	Não	5,80	3,90	2,90	-	2,90
B9	2,40	3,23	1,32	2,42	Sim	7,35	3,30	1,70	-	3,50
B10	-	-	2,20	-	Sim	11,00	11,00	16,00	-	16,00
B11	-	1,29	1,40	3,55	Sim	14,00	11,00	13,00	-	13,00
B12	-	1,60	1,44	5,02	Sim	7,00	1,00	0,80	-	1,10

NOTA: AR = Arteria Renal; AS = Arteria Segmentar; AI = Arteria Interlobar; AA = Arteria Arqueada; VB = Valor Basal e MB = Momento da Biopsia

QUADRO A4 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA, POR PACIENTE, DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE, INDEPENDENTE DA ARTÉRIA, NO 2º E 14º DIAS, DO GRUPO CONTROLE

ÍNDICES E PACIENTE	2º DIA PÓS-OPERATÓRIO					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (ME)
ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR)						
A1	04	0,610	0,038	0,56	0,64	-
A2	04	0,570	0,028	0,53	0,59	-
A3	04	0,565	0,041	0,52	0,60	-
A4	04	0,582	0,047	0,55	0,65	-
A5	04	0,665	0,052	0,63	0,74	-
A6	04	0,648	0,029	0,63	0,69	-
A7	03	0,593	0,006	0,59	0,60	-
A8	03	0,783	0,042	0,75	0,83	-
A9	04	0,590	0,061	0,55	0,68	-
A10	03	0,650	0,040	0,61	0,69	-
A11	03	0,687	0,025	0,66	0,71	-
A12	03	0,657	0,012	0,65	0,67	-
A13	03	0,760	0,044	0,73	0,81	-
TOTAL GERAL	46	0,637	0,073	0,52	0,83	-
ÍNDICES DE PULSATILIDADE (IP)						
A1	04	1,425	0,946	0,90	2,84	0,98
A2	04	1,032	0,154	0,85	1,16	1,16
A3	04	1,020	0,160	0,83	1,20	1,02
A4	04	1,285	0,643	0,62	2,03	1,24
A5	04	1,252	0,920	0,63	2,61	0,88
A6	04	1,102	0,054	1,03	1,16	-
A7	03	1,180	0,243	0,90	1,33	1,31
A8	03	1,807	0,384	1,51	2,24	1,67
A9	04	0,882	0,257	0,62	1,15	0,88
A10	03	1,023	0,085	0,96	1,12	-
A11	03	1,597	0,492	1,18	2,14	1,47
A12	03	1,200	0,324	0,91	1,55	1,14
A13	03	1,597	0,345	1,20	1,83	1,76
TOTAL GERAL	46	1,244	0,498	0,62	2,84	1,12

continua

ÍNDICES E PACIENTE	14º DIA PÓS-OPERATÓRIO					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (ME)
conclusão						
ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR)						
A1	04	0,620	0,051	0,55	0,67	-
A2	04	0,595	0,116	0,45	0,73	0,60
A3	04	0,640	0,048	0,57	0,68	-
A4	04	0,615	0,013	0,60	0,63	-
A5	04	0,590	0,032	0,55	0,62	-
A6	04	0,608	0,063	0,52	0,67	-
A7	03	0,650	0,036	0,61	0,68	-
A8	04	0,690	0,027	0,67	0,73	-
A9	04	0,640	0,008	0,63	0,65	-
A10	04	0,642	0,069	0,56	0,70	-
A11	03	0,550	0,040	0,51	0,59	-
A12	04	0,602	0,050	0,55	0,65	-
A13	03	0,790	0,017	0,78	0,81	-
TOTAL GERAL	49	0,631	0,069	0,45	0,81	-
ÍNDICES DE PULSATILIDADE (IP)						
A1	04	0,955	0,098	0,81	1,02	-
A2	04	2,508	0,890	1,59	3,27	2,58
A3	04	1,142	0,085	1,07	1,26	-
A4	04	1,220	0,101	0,99	1,20	-
A5	04	1,278	0,436	0,91	1,77	1,22
A6	04	0,972	0,126	0,87	1,14	0,94
A7	03	0,977	0,265	0,81	1,30	0,88
A8	04	1,222	0,229	1,01	1,51	1,18
A9	04	1,180	0,316	0,91	1,63	1,09
A10	04	1,370	0,637	0,97	2,32	1,10
A11	03	0,653	0,104	0,57	0,77	0,62
A12	04	1,008	0,149	0,81	1,15	1,04
A13	03	1,863	0,150	1,74	2,03	-
TOTAL GERAL	49	1,256	0,556	0,57	3,27	1,09

QUADRO A5 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA, POR PACIENTE, DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA E DE PULSATILIDADE, INDEPENDENTE DA ARTÉRIA, NO GRUPO DE REJEIÇÃO, NO 2º DIA E NO GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA

ÍNDICES E PACIENTE	GRUPO DE REJEIÇÃO - 2º DIA					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (ME)
ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR)						
B2	04	0,560	0,032	0,53	0,60	-
B3	04	0,615	0,074	0,55	0,72	-
B9	04	0,508	0,062	0,44	0,59	-
B11	03	0,653	0,012	0,64	0,66	-
TOTAL GERAL	15	0,579	0,073	0,44	0,72	-
ÍNDICES DE PULSATILIDADE (IP)						
B2	04	2,170	1,036	1,02	3,51	2,08
B3	04	1,570	1,395	0,77	3,66	0,92
B9	04	0,998	0,389	0,54	1,49	0,98
B11	03	1,070	0,121	0,94	1,18	-
TOTAL GERAL	15	1,477	0,960	0,54	3,66	1,02

ÍNDICES E PACIENTES	GRUPO DE REJEIÇÃO NO MOMENTO DA BIOPSIA					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana (ME)
ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR)						
B1	04	0,778	0,040	0,72	0,81	-
B2	04	0,685	0,053	0,61	0,73	-
B3	04	0,730	0,034	0,71	0,78	-
B4	04	0,962	0,048	0,90	1,00	-
B5	04	0,772	0,035	0,73	0,81	-
B6	04	0,685	0,031	0,64	0,71	-
B9	04	0,778	0,150	0,68	1,00	-
B10	01	-	-	-	-	-
B11	03	0,723	0,006	0,72	0,73	-
B12	03	0,853	0,042	0,82	0,90	-
TOTAL GERAL	35	0,775	0,101	0,61	1,00	-
ÍNDICES DE PULSATILIDADE (IP)						
B1	04	2,360	0,995	1,60	3,82	2,01
B2	04	2,110	1,320	1,27	4,08	1,54
B3	04	1,440	0,057	1,37	1,51	-
B4	04	2,935	0,593	2,29	3,65	2,90
B5	04	1,638	0,251	1,30	1,90	1,68
B6	04	1,288	0,276	0,99	1,63	1,26
B9	04	2,342	0,784	1,32	3,23	2,41
B10	01	-	-	-	-	-
B11	03	2,080	1,274	1,29	3,55	1,40
B12	03	2,687	2,022	1,44	5,02	1,60
TOTAL GERAL	35	2,084	0,978	0,99	5,02	1,63

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALLEN, K.S. et al. Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography. **Radiology**, v.169, n.2, p. 371-376, nov. 1988.
- 2 AMEND JR., W.J.C.; VINCENTI, F.; TOMLANOVICH, S.J. The first two posttransplant months. In: DANOVITCH, G.M. **Handbook of kidney transplantation**. Boston : Little, Brown and Company, 1992. p. 151-171.
- 3 ANAISE, D. et al. Cortex perfusion index: a sensitive detector of acute rejection crisis in transplanted kidneys. **J. Nucl. Med.**, v. 27, n. 11, p. 1697-1701, nov. 1986.
- 4 ARGYROPOULOU, M.; BRUNELLE, M.A.F. Apport du Doppler pulsé dans la transplantation rénale. **Ann. Pédiatr.**, Paris, v. 37, n. 2, p. 117-119, fev. 1990.
- 5 ARIMA, M. et al. Predictability of renal allograft prognosis during rejection crisis by ultrasonic doppler flow technique. **Urology**, v. 19, n. 14, p. 389-394, apr. 1982.
- 6 BELITSKY, P.; GUPTA, R. Minicore needle biopsy of kidney transplants: a safer sampling method. **The Journal of Urology**, v. 144, p. 310-311, aug. 1990.
- 7 BISHOP, G.A. et al. Microvascular destruction in renal transplant rejection. **Transplantation**, v. 48, n. 3, p. 408-414, sept. 1989.
- 8 BRISCOE, D.M. et al. Duplex Doppler examination of renal allografts in children: correlation between renal blood flow and clinical findings. **Pediatr. Radiol.**, v. 23, p. 365-368, 1993.
- 9 BUCKLEY, A.R. et al. The distinction between acute renal transplant rejection and Cyclosporine nephrotoxicity: value of duplex sonography. **AJR**, v. 149, p. 521-525, sept. 1987.
- 10 BURDICK, J.F.; KITTUR, D.S. Factors affecting early diagnosis of organ allograft rejection. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 4, p. 2047-2051, aug. 1991.

- 11 BURDICK, J.F. et al. Characteristics of early routine renal allograft biopsies. **Transplantation**, v. 38, n. 6, p. 679-684, dec. 1984.
- 12 BURKHARDT, K. et al. Analysis of macrophage subsets in renal allograft biopsies with new monoclonal antibodies. **Transplantation Proceedings**, v. 22, n. 4, p. 1844-1845, aug. 1990.
- 13 CARREL, A. The ultimate result of a double nephrectomy and the replantation of one kidney. **J. Exp. Med.**, v. 14, p. 124-125, 1911.
- 14 CHUNG, Y.C. et al. Clinical manifestations of acute rejection in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A therapy. **J. Formos Med. Assoc.**, v. 90, n. 4, p. 375-381, apr. 1991.
- 15 CROKER, B.P.; SALOMON, D.R. Pathology of the renal allograft. In: TISHER, C.C.; BRENNER, B.M. **Renal pathology**. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1989. p. 1518-1554.
- 16 DICKERMAN, R.M. et al. Results of cadaver renal transplantation using "In-House" donors and recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 20, n. 1 (suppl 1), p. 356-358, feb. 1988.
- 17 DODD III, G.D. et al. Imaging of vascular complications associated with renal transplants. **AJR**, v. 157, p. 449-459, sept. 1991.
- 18 DON, S. et al. Duplex Doppler US of renal allografts: causes of elevated resistive index. **Radiology**, v. 171, p. 709-712, 1989.
- 19 ———. Detection of rejection in renal allografts: evaluation with Duplex sonography and DTPA renal scintigraphy with kidney / Aorta perfusion ratios. **J. Ultrasound Med.**, v. 9, p. 503-510, 1990.
- 20 EGIDI, M.F. Fine-needle aspiration biopsy in renal transplantation: a review of cytologic features. **Diagnostic Cytopathology**, v. 6, n. 5, p. 330-335, 1990.
- 21 ERTURK, E. et al. Automated core biopsy of renal allografts using ultrasonic guidance. **Transplantation**, v. 51, n. 6, p. 1311-1312, jun. 1991.
- 22 EVANS, C. et al. Duplex doppler studies in acute renal transplant rejection. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 1, p. 1897-1898, feb. 1989.
- 23 FINKELSTEIN, F.O. et al. Kidney transplant biopsies in the diagnosis and management of acute rejection reactions. **Kidney International**, v. 10, p. 171-178, 1976.
- 24 FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Diagnóstico. In: FLETCHER, R.H. et al. **Epidemiologia clínica**. Porto Alegre : Artes Médicas, 1991. p. 68-108.

- 25 FLÜCKIGER, V.F. et al. Farbkodierte Duplexsonographie und widerstands-index bei Nierentransplantaten mit Dysfunktion. **Fortschr. Röntgenstr.**, v. 153, n. 6, p. 692-697, dez. 1990.
- 26 FOLEY, W.D. Abdominal transplants. In: \_\_\_\_\_ **Color doppler flow imaging**. Boston : Andover Medical Publishers, 1991. p. 81-107.
- 27 GENKINS, S.M.; SANFILIPPO, F.P.; CARROLL, B.A. Duplex Doppler sonography of renal transplant: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. **AJR**, v. 152, p. 535-539, mar. 1989.
- 28 GEORGE, E.A. et al. Assessment of renal allograft pathology by scintigraphic and ultrasound index – markers. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 16, n. 6, p. 394-398, jun. 1991.
- 29 GILABERT, R. et al. Utility of pulsed Doppler in the diagnosis and follow-up of acute vascular graft rejection, treated with OKT3 monoclonal antibody or antilymphocyte serum. **Transplantation**, v. 51, n. 3, p. 614-618, mar. 1991.
- 30 HAENEN, J.H. et al. Echo-Doppler assessment of renal transplant perfusion. **JVT**, v. 17, n. 6, p. 299-302, 1993.
- 31 HANAS, E. et al. Safety aspects and diagnostic findings of serial renal allograft biopsies, obtained by an automatic technique with a midsize needle. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, v. 26, p. 413-420, 1992.
- 32 HANNA, S. et al. MR imaging of renal transplant rejection. **Acta Radiologica**, v. 32, n. 1, p. 42-46, 1991.
- 33 HARRIS, D.C.H. et al. Doppler assessment in renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 1, p. 1895-1896, fev. 1989.
- 34 HÄYRY, P. et al. Diagnosis of rejection: role of fine – needle aspiration biopsy. **Transplantation Proceedings**, v. 22, n. 6, p. 2597-2600, dec. 1990.
- 35 HILLMAN, B.J.; BIRNHOLZ, J.C.; BUSCH, G.J. Correlation of echographic and histologic findings in suspected renal allograft rejection. **Radiology**, v. 132, p. 673-676, sept. 1979.
- 36 HOLLENBECK, M. et al. Farbkodierte dopplersonographie zur Früherkennung von Abstoßungsreaktionen nach allogener nierentransplantation. **Dtsch. Med. Wschr.**, v. 116, n. 24, p. 921-927, jun. 1991.
- 37 HOWARD, R.J. Definition, diagnosis and treatment of acute kidney rejection: the first 30 days. **Transplantation Proceedings**, v. 18, n. 2(suppl 1), p.92-100, apr. 1986.

- 38 HRICAK, H. et al. The role of ultrasound in the diagnosis of kidney allograft rejection. **Radiology**, v. 132, p. 667-672, sep. 1979.
- 39 IANHEZ, L.E. et al. Rejeição humoral com prova cruzada negativa: análise de 31 casos. **J. Bras. Nefrol.**, v. 13, n. 4, p. 159-165, dez. 1991.
- 40 JOHNSON, C.P. et al. Evaluation of renal transplant dysfunction using color Doppler sonography. **Surg. Ginecol. Obstet.**, v. 173, n. 4, p. 279-284, oct. 1991.
- 41 KANO, T. et al. A new and sensitive method to detect acute rejection in renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 19, n. 1, p. 1691-1694, feb. 1987.
- 42 KAVEGGIA, L.P. et al. Duplex Doppler sonography in renal allografts: the significance of reversed flow in diastole. **AJR**, v. 155, p. 295-298, aug. 1990.
- 43 KINCAID-SMITH, P. Histological diagnosis of rejection of renal homografts in man. **Lancet**, v. 2, p. 849-852, oct. 1967.
- 44 KISSMEYER-NIELSEN, F. et al. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. **Lancet**, p. 662-665, sept. 1966.
- 45 KREIS, H. Transplanted kidney: natural history. In: HAMBURGER, J. et al. **Renal transplantation: theory and practice**. 2.ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1981. p. 177-231.
- 46 KRIBS, S.W.; RANKIN, R.N. Doppler ultrasonography after renal transplantation: value of reversed diastolic flow in diagnosing renal vein obstruction. **Can. Assoc. Radiol. J.**, v. 44, n. 6, p. 434-438, dec. 1993.
- 47 LAND, W. et al. Current immunosuppressive strategies in kidney transplantation. **Contrib. Nephrol.**, v. 86, p. 146-164, 1990.
- 48 LAWLER, R.H. et al. Clinical notes, suggestions and new instruments. **JAMA**, v. 144, n. 10, p. 844-845, nov. 1950.
- 49 LEICHTMAN, A.B. et al. Duplex imaging of the renal transplant. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 4, p. 3607-3610, aug. 1989.
- 50 LEIMENSTOLL, G. et al. Duplex ultrasound: monitoring of rejection episodes of renal allografts. **Transplantation Proceedings**, v. 22, n. 4, p. 1392-1394, aug. 1990.
- 51 LETOURNEAU, J.G.; DAY, D.L.; FEINBERG, S.B. Ultrasound and computed tomographic evaluation of renal transplantation. **Radiologic Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 267-279, mar. 1987.



- 52 MATAS, A.J. et al. The value of needle renal allograft biopsy. I. a retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. **Ann. Surg.**, v. 197, n. 2, p. 226-237, feb. 1983.
- 53 McCREATH, G.T. et al. Magnetic resonance imaging of renal transplants: initial experience. **The British Journal of Radiology**, v. 61, n. 722, p. 113-117, feb. 1988.
- 54 McGEE, G.S. et al. Duplex assessment of renal transplant. **Surgical Clinics of North America**, v. 70, n. 1, p. 133-141, feb. 1990.
- 55 MEDAWAR, P.B. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. **Journal of Anatomy**, v. 78, part 5, p. 177-199, 1943.
- 56 MERKUS, J.W.S. et al. Doppler spectrum analysis can detect immediate hemodynamic effects of cyclosporine infusion on human kidney grafts. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 1, p. 972-973, feb. 1991.
- 57 MERRILL, J.P. et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. **JAMA**, v. 160, n. 4, p. 277-282, jan. 1956.
- 58 MICHON, L. et al. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. **La Presse Medicale**, v. 61, n. 70, p. 1419-1423, nov. 1953.
- 59 MIZRAHI, S. et al. Protocol Doppler color flow imaging immediately after kidney transplantation. **South. Med. J.**, v. 86, n. 10, p. 1126-1128, oct. 1993.
- 60 MORENO, R.F. et al. Histologic findings in acute renal allograft rejection with triple drug immunosuppressive therapy: a retrospective analysis. **Transplantation Proceedings**, v. 20, n. 5(suppl 6), p. 5-6, oct. 1988.
- 61 MORRIS, P.L.P.; JONES, B. Transplantation versus dialysis: a study of quality of life. **Transplantation Proceedings**, v. 20, n. 1, p. 23-26, feb. 1988.
- 62 MURPHY, A.M.; ROBERTSON, R.J.; DUBBINS, P.A. Duplex ultrasound in the assessment of renal transplant complications. **Clinical Radiology**, v. 38, p. 229-234, 1987.
- 63 NEEDLEMAN, L. Ultrasonography of renal transplants. In: RESNICK, M.I.; RIFKIN, M.D. **Ultrasonography of the urinary tract**. 3.ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1991. p. 436-456.
- 64 NEEDLEMAN, L.; KURTZ, A.B. Doppler evaluation of the renal transplant. **J. Clin. Ultrasound**, v. 15, n. 9, p. 661-673, nov./dec. 1987.

- 65 NEUMYER, M.M.; GIFFORD, R.R.M.; THIELE, B.L. Identification of early rejection in renal allografts with duplex ultrasonography. **Journal of Vascular Technology**, p. 1-6, jan. 1988.
- 66 NISHIOKA, T. et al. Renal transplant blood flow evaluation by color Doppler echography. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 1, p. 1919-1922, feb. 1989.
- 67 NORRIS, C.S.; BARNES, R.W. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. **Journal of Surgical Research**, v. 36, n. 3, p. 230-236, mar. 1984.
- 68 NOTGHI, A. et al. Value of the Gamma Camera Renogram in the differential diagnosis of acute tubular necrosis and rejection in the early post-transplant period: comparison with biopsy findings. **British Journal of Urology**, v. 63, p. 594-599, 1989.
- 69 OH, H.K. et al. Evaluation of the renal allograft by quantitative duplex sonography and radioisotope renogram. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 1, p. 1917-1918, feb. 1989.
- 70 OPELZ, G. Collaborative transplant study-10-year report. **Transplantation Proceedings**, v. 24, n. 6, p. 2342-2355, dec. 1992.
- 71 \_\_\_\_\_. Superior long-term kidney graft survival in patients on maintenance immunosuppression with Cyclosporine and Azathioprine. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 1, p. 1289-1290, feb. 1993.
- 72 PILLAY, V.K.G.; KURTZMAN, N.A. Percutaneous biopsy of the transplanted kidney. **JAMA**, v. 226, n. 13, p. 1561-1562, dec. 1973.
- 73 POZNIAK, M.A.; KELCZ, F.; DODD III, G.D. Renal transplant ultrassound: imaging and Doppler. **Seminars in Ultrassound, CT, and MR**, v. 12, n. 4, p. 319-334, aug. 1991.
- 74 RAJASEKER, M.R. et al. Early computed colour echo Doppler imaging following renal transplantation. **Br. J. Surg.**, v. 78, n. 7, p. 872-874, july 1991.
- 75 RAO, K.V. Mechanism, pathophysiology, diagnosis, and management of renal transplant rejection. **Medical Clinics of North America**, v. 74, n. 4, p. 1039-1057, july 1990.
- 76 RASMUSSEN, K.; PEDERSEN, E. Doppler ultrasound in the diagnosis of renal allograft rejection and in monitoring the effect of treatment. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 50, p. 57-61, 1990.
- 77 \_\_\_\_\_. Monitoring of renal allografts by Doppler ultrasound: precision and reference values. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 50, p. 51-55, 1990.

- 78 RATNER, L.E. et al. Immunology of renal allograft rejection. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 115, p. 283-287, mar. 1991.
- 79 REES, J.I.S.; EVANS, C. Imaging after renal transplantation. **Clinical Radiology**, v. 43, n. 1, p. 4-7, jan. 1991.
- 80 RIFKIN, M.D. et al. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. **AJR**, v. 148, p. 759-762, apr. 1987.
- 81 RIGSBY, C.M. et al. Renal allografts in acute rejection: evaluation using duplex sonography. **Radiology**, v. 158, p. 375-378, feb. 1986.
- 82 \_\_\_\_\_. Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants, with pathologic correlation. **Radiology**, v. 162, p. 39-42, 1987.
- 83 SAARINEEN, O. et al. Duplex ultrasound and acute allograft rejection. **Transplantation Proceedings**, v. 22, n. 1, p. 167-168, feb. 1990.
- 84 SAARINEEN, O. Diagnostic value of resistive index of renal transplants in the early postoperative period. **Acta Radiologica**, v. 32, n. 2, p. 166-169, 1991.
- 85 SACKETT, D.L. et al. The interpretation of diagnostic data. In: \_\_\_\_\_. **Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine**. 2.ed. Boston : Little Brown and Company, 1991. p. 69-89.
- 86 SALVATIERRA JR., O. et al. Analysis of costs and outcomes of renal transplantation at one center: its implications. **JAMA**, v. 241, n. 14, p. 1469-1473, apr. 1979.
- 87 SCHROEDER, T.J. et al. The efficacy of OKT3 in vascular rejection. **Transplantation**, v. 51, n. 2, p. 312-315, feb. 1991.
- 88 SCHULAK, J.A.L MAYES, J.T.; HRICIK, D.E. Treatment with OKT3 and Cyclosporine for acute allograft rejection. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 4, p. 2119-2122, aug. 1991.
- 89 SERÓN, D. et al. Characterization of interstitial infiltrate in early renal allograft biopsies in patients with stable renal function. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 1, p. 1267-1269, feb. 1991.
- 90 SESSO, R. Sobrevida em diálise. **J. Bras. Nefrol.**, v. 12, n. 1, p. 1-2, mar. 1990.

- 91 SIBLEY, R.K.; PAYNE, W. Morphologic findings in the renal allograft biopsy. **Seminars in Nephrology**, v. 5, n. 4, p. 294-306, dec. 1985.
- 92 SIMMONS, R.G.; ABRESS, L. Quality of life and rehabilitation differences among alternate end-stage renal disease therapies. **Transplantation Proceedings**, v. 20, n. 1 (suppl 1), p. 379-380, feb. 1988.
- 93 SPERANDEO, M.; VARRIALE, A.; SPERANDEO, G. Vascular pathology of urologic significance: Doppler and color Doppler. **Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.**, v. 64, (suppl 2), p. 147-151, jun. 1992.
- 94 STEINBERG, H.V. et al. Renal allograft rejection: evaluation by Doppler US and MR imaging. **Radiology**, v. 162, n. 2, p. 337-342, feb. 1987.
- 95 TAMBARA FILHO, R. **Complicações cirúrgicas nos transplantes renais**. Curitiba, 1987. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- 96 TAYLOR, K.J.W.; MARKS, W.H. Use of Doppler imaging for evaluation of dysfunction in renal allografts. **AJR**, v. 155, p. 536-537, sep. 1990.
- 97 TERASAKI, P.I. Serotyping for homotransplantation. VII. selection of kidney donors for thirty-two recipients. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 129, p. 500-520, 1966.
- 98 TERRIER, F. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute renal allograft rejection and its differentiation from acute tubular necrosis: experimental study in the dog. **Journal of Clinical and Laboratory Research Investigative Radiology**, v. 20, n. 6, p. 617-625, sept. 1985.
- 99 THE 13th REPORT of the human renal transplant registry. **Transplantation Proceedings**, v. 9, n. 1, p. 9-26, mar. 1977.
- 100 TISDALE, P.L. et al. Early diagnosis of acute postoperative renal transplant rejection by Indium-111-Labeled platelet scintigraphy. **J. Nucl. Med.**, v. 27, n. 8, p. 1266-1272, aug. 1986.
- 101 TUFVESON, G. et al. A review of the uppsala experience of biopsy-cut renal transplant biopsies. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 4, p. 3581-3582, aug. 1989.
- 102 ULLMAN, E. Tissue and organ transplantation. **Ann. Surg.**, v. 60, p. 195-219, 1914.

- 103 WAHLBERG, J. et al. The biopsy biopsy technique: a major advance in the monitoring of renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 20, n. 3, p. 419-420, june 1988.
- 104 WALTZER, W.C. et al. Usefulness and limitations of Doppler ultrasonography in the evaluation of postoperative renal allograft dysfunction. **Transplantation Proceedings**, v. 21, n. 1, p. 1901-1902, feb. 1989.
- 105 \_\_\_\_\_. Value of percutaneous core needle biopsy in the differential diagnosis of renal transplant dysfunction. **The Journal of Urology**, v. 137, p. 1117-1121, jun. 1987.
- 106 WILCZEK, H.E. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. **Transplantation**, v. 50, n. 5, p. 790-797, nov. 1990.
- 107 WILLIAMSON, C.S. Further studies on the transplantation of the kidney. **The Journal of Urology**, v. 16, n. 4, p. 231-253, 1923.
- 108 WILSON, R.G. et al. Aspirate cellularity as a rapid indicator of renal allograft rejection. **Br. J. Surg.**, v. 73, n. 2, p. 116-117, feb. 1986.
- 109 YAMADA, Y. et al. A new method for early detection of renal allograft rejection: gel high-performance chromatography of urinary IgM. **Urol. Int.**, v. 42, p. 348-352, 1987.
- 110 YOSHIMURA, N.; OKA, T. Medical and surgical complications of renal transplantation: diagnosis and management. **Medical Clinics of North America**, v. 74, n. 4, p. 1025-1037, july 1990.